DAS WACHSTUMSVERHALTEN VON HYPERNEPHROIDEN CARCINOMZELLEN IN VITRO UND IHRE SENSIBILITÄT GEGEN CYTOSTATIKA

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Manfred Schömer

Saarbrücken

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547302_0005

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C.E. ALKEN

DAS WACHSTUMSVERHALTEN VON HYPERNEPHROIDEN CARCINOMZELLEN IN VITRO UND IHRE SENSIBILITÄT GEGEN CYTOSTATIKA

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 3

vorgelegt von
Manfred Schömer
geb. am 20.5.1947 in Neuweiler/Saar

Dekan: Professor Dr. G. A. JUTZLER
Referenten: Professor Dr. med. K. KÖNIG
Professor Dr. med. G. WERTH

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 10.4.1974 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung	3
3.	Allgemeine Betrachtungen über hypernephroide Carcinome	5
3.1.	Nomenklatur	5
3.2.	Vorkommen und statistische Verteilung	7
3.3.	Pathologie	8
3.4.	Histogenese	10
3.5.	Ätiologie	11
3.6.	Klinisches Bild	12
3.7.	Behandlungsmöglichkeiten	15
3.7.1.	Nephrektomie	15
3.7.2.	Hochvoltbestrahlung	19
3.7.3.	Kombinierte Behandlung	19
3.7.4.	Chemotherapie	22
3.8.	Spontanregressionen	25
4.	Hormonabhängigkeit der Nierentumoren	27
4.1.	Tierexperimentelle Untersuchungen	27
4.2.	In vitro-Untersuchungen	30
4.3.	Klinische Beobachtungen	31
5.	Material und Methode	34
5.1.	Untersuchungsmaterial	34
5.2.	Methode der Kultivierung	39
5.3.	Getestete Cytostatika	43

Seite

6. Ergebnisse 46

7. Methodenkritik 55

8. Diskussion 58
8.1. Beurteilung der Ergebnisse 60
8.2. Cytostatische Wirkung von Hormonen in vitro und im Tierexperiment 64
8.3. Klinischer Ausblick 67
8.3.1. Cytostatische Therapie 67
8.3.2. Hormontherapie 70
8.3.3. Schlußfolgerungen für die Therapie 81

9. Anhang 83

10. Zusammenfassung 84

11. Schrifttumsverzeichnis 87

DAS WACHSTUMSVERHALTEN VON HYPERNEPHROIDEN CARCINOMZELLEN IN VITRO UND IHRE SENSIBILITÄT GEGEN CYTOSTATIKA

1. EINLEITUNG

Seit vielen Jahren bemüht man sich, die Therapie und damit die Prognose maligner Tumoren zu verbessern.

Von besonderem Nachteil für die frühzeitige Diagnostik der hypernephroiden Nierencarcinome ist die Tatsache, daß sie vom Nierenbecken entfernt, in der Rinde, entstehen. Deshalb treten erst relativ spät Symptome auf, meistens erst dann, wenn der Tumor schon in das Nierenbecken oder in die Vena renalis eingebrochen ist. Als Folge der Späterkennung ist die Prognose der hypernephroiden Carcinome relativ ungünstig.

Den Verfahren der klassischen Therapie maligner Tumoren entsprechend wurden auch die hypernephroiden Carcinome bisher im wesentlichen durch Operation und Bestrahlung behandelt. Solange der Tumor noch operabel ist, sollte die radikale Nephrektomie durchgeführt werden

Etwa 20 % der von KÖNIG (47) untersuchten Patienten waren primär inoperabel. Bei weiteren 14 % wurde der Tumor zwar freigelegt, konnte jedoch wegen des Lokal-

befundes nicht entfernt werden. Nur bei etwa 2/3 (40 %) der verbleibenden 66 % war makroskopisch gesehen eine vollständige Entfernung des Primärtumors möglich.

In der Frage der Therapie dieser Tumoren stimmen alle Autoren bisher lediglich darin überein, daß bei Operabilität die radikale Nephrektomie durchzuführen ist. Über eine eventuelle Vor- oder Nachbestrahlung, sowie insbesondere über eine zusätzliche cytostatische Behandlung liegen widersprüchliche Angaben vor.

Zwar sucht man schon seit Jahren nach spezifischen Chemotherapeutica für die Krebsbehandlung, jedoch konnte bisher noch keine Substanz gefunden werden, die allen Anforderungen entspricht, welche an ein einigermaßen befriedigendes Cytostaticum gestellt werden müssen.

Nach Angaben von ROTHAUGE (80) wurde bisher in der Literatur noch kein urologisches Krebsleiden allein durch Chemotherapie geheilt. Die cytostatische Behandlung maligner Nierentumoren erscheint ihm aussichtslos.

Da die grundlegenden Ursachen des pathologischen Wachstums bisher noch nicht aufgeklärt werden konnten, ist man bis heute in der Chemotherapie maligner Tumoren hauptsächlich auf empirische Kriterien, die Zellvermehrung und Zellwachstum allgemein betreffen, angewiesen.

2. FRAGESTELLUNG

Da eine effektive Verbesserung der Frühdiagnostik und damit verbunden eine Verbesserung der Prognose nur schwer möglich erscheint, stehen wir vor der besonderen Aufgabe, Verfahren zu entwickeln, mit denen auch schon fortgeschrittenere Carcinome erfolgreich behandelt werden können.

Eine Besonderheit der hypernephroiden Carcinome scheint die Spontanregression zu sein. Insbesondere wurde nach Entfernung des Primärtumors von verschiedenen Autoren (1, 82, 38) ein Rückgang von Metastasen beobachtet.

Es sollte u.a. unsere Aufgabe sein, zu untersuchen, ob es möglich ist, einen solchen Vorgang therapeutisch zusätzlich günstig zu beeinflussen.

Wegen der hohen Toxizität und der damit verbundenen schweren Nebenwirkungen aller Cytostatika, sollte eine Chemotherapie nur dann durchgeführt werden, wenn möglichst Anhaltspunkte für eine organspezifische Wirksamkeit cytostatischer Substanzen gegeben sind.

Aus diesem Grund wollten wir prüfen, wie das Wachstumsverhalten von hypernephroiden Carcinomzellen in vitro unter Cytostatikabehandlung beeinflußt werden kann.

Dabei sind wir uns der Problematik bewußt

1. bezüglich der Identität der gezüchteten Zellen,
2. bezüglich der Übertragbarkeit der in vitro-Versuche auf in vivo-Verhältnisse bei Primärtumoren und deren Metastasen.

Im gynäkologischen Bereich liegen jedoch schon derartige Versuchsergebnisse vor, die auch mit klinischen Behandlungserfolgen korreliert sind und eine Übereinstimmung erkennen lassen. TRANEKJER (94) berichtet, daß die mittlere Überlebenszeit von Patientinnen bei blind durchgeführter Chemotherapie 283 Tage betrug. Bei selektiver, nach den Testergebnissen durchgeführter Chemotherapie konnte sie auf 577 Tage gesteigert werden.

Unseres Wissens sind solche Versuche bisher jedoch beim hypernephroiden Carcinom noch nicht erfolgt.

Wichtig erscheint uns, wenn auch a priori die Wirksamkeit in vitro nicht unbedingt gleich der Wirksamkeit in vivo ist, daß man doch weitere Anhaltspunkte in Bezug auf eine echte Organotropie der Therapie erhält.

Außer diesem allgemeinen Fragenkomplex der Wirksamkeit von Cytostatika gegen hypernephroide Carcinomzellen soll geprüft werden, inwiefern hormonelle Substanzen, speziell Gestagene, cytostatisch wirksam sind, und ob beim hypernephroiden Carcinom, dessen hormonelle Beeinflußbarkeit u.a. von BLOOM (9,10), SAMUELS et al. (83) und WAGLE und MURPHY (96) nachgewiesen wurde, eine höhere Wirkungsquote als bei anderen Tumoren erzielt werden kann.

3. ALLGEMEINE BETRACHTUNGEN ÜBER HYPERNEPHROIDE CARCINOME

3.1. NOMENKLATUR

Die Nomenklatur der Nierentumoren ist sehr unterschiedlich. Nach ZOLLINGER (104) hat die Bezeichnung "Hypernephrom" in den verschiedenen Arbeiten mindestens drei unterschiedliche Bedeutungen:

1. Tumor eines versprengten Nebennierenkeimes mit endokriner Aktivität (echte Hypernephrome).
2. Benignes hypernephroides Nierenadenom (benigner Grawitz-Tumor).
3. Malignes hypernephroides Nierencarcinom.

Um die Stellung der hypernephroiden Carcinome innerhalb der Nierentumoren aufzuzeigen, geben wir die von ZOLLINGER (104) vereinfachte Einteilung nach LARGIADER (52) wieder.

1. Mesenchymale Nierentumoren:
   - A. Benigne mesenchymale Tumoren:
     - a) Fibrome, Leiomyome, Chondrome, Hämangiome, Lymphangiome, Schwannome, Ganglioneurome.
     - b) Benigne mesenchymale Mischtumoren. (Paraarterielle Rinden- Markgrenzenhamartome)
   - B. Maligne mesenchymale Nierentumoren: Sarkome.

2. Epitheliale Tumoren:

A. Benigne:

a) Adenome.

b) Benigner Grawitz-Tumor.

c) Echtes Hypernephrom (Nebennierenrindentumor) der Niere.

B. Maligne:

a) Adenocarcinom.

b) Hypernephroides Nierencarcinom.

c) Echte maligne Hypernephrome.

3. Embryonale Mischtumoren:

a) Benigne Dermoidcyste.

b) Birch-Hirschfeld-Wilms-Tumor.

c) Mesonephrogene embryonale Tumoren.

4. Nierenmetastasen.

Während sich im klinischen Sprachgebrauch der Name "Hypernephrom" sowohl für das seltene Adenocarcinom als auch für das hypernephroide Carcinom gehalten hat, werden nach ZOLLINGER (104) im deutschen Schrifttum die verschiedenen malignen Tumorarten streng getrennt. Im angelsächsischen Schrifttum werden grundsätzlich alle epithelialen malignen Tumoren als "carcinoma" bezeichnet.

3.2. VORKOMMEN UND STATISTISCHE VERTEILUNG

Der Anteil der malignen Nierentumoren wird von RICHES et al. (72,74) und LARGIADÈR (52) mit 2,2 % aller malignen Tumoren angegeben. Die hypernephroiden Nierencarcinome stellen nach Angaben dieser Autoren rund 75 % die weitaus größte Gruppe der malignen Nierentumoren dar.

Wegen der unterschiedlichen Nomenklatur sind die Statistiken leider nur sehr schlecht vergleichbar. Nach OCHSNER (63) und LARGIADÈR (52) zeigt die Alterskurve der Träger hypernephroider Carcinome ein ausgesprochenes Maximum bei 60 Jahren. Nach Angaben von KÖNIG (47) liegt der Altersgipfel zwischen 50 und 65 Jahren. Ausnahmsweise kommen sie aber auch bei Kindern vor.

Drei solche Fälle wurden von NOURSE und YURDIN (61) zusammen mit einer Literaturübersicht veröffentlicht, wonach bis 1959 insgesamt 46 hypernephroide Carcinome bei Kindern beschrieben wurden.

Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt nach KÖNIG (47) rund 2 : 1. Nach Angaben von MOSTOFI (59) und RICHES et al. (74) werden beide Seiten etwa gleich häufig befallen.

3.3. PATHOLOGIE

Nach der Beschreibung von KETTLER (42) sind die hypernephroiden Carcinome makroskopisch sehr charakteristisch gebaut. Sie stellen oft bis apfelgroße, teils ziemlich scharf abgegrenzte, gelblich bis gelblich-bräunliche Geschwülste dar, die bevorzugt an einem Nierenpol liegen, während andererseits natürlich fortgeschrittene Tumoren das gesamte Retroperitoneum unter Einschluß der großen Gefäße einnehmen können. Rote, braune und (besonders in Randgebieten) grauweißliche Partien können eingesprengt sein. Sie sind oft weich und teils polycystisch verändert. Mikroskopisch findet man das eigentliche Tumorparenchym an den grauweißen Stellen gelegen. Es zeigt einen überwiegend trabekulären (gelegentlich aber auch drüsigen bis leicht zystisch-papillären) Bau und besteht aus typischen großen, "pflanzenzellartigen", glykogenreichen, wasserklaren Zellen. Später werden sie atypisch, mitosenreich und zeigen Polymorphie.

In den makroskopisch gelben Teilen enthält das Tumorparenchym viele Lipoide. Die rote Farbe ist durch starken Kapillarreichtum und frische Blutungen bedingt und das Rostbraun ist charakteristisch für Hämosiderineinlagerungen nach alten Blutungen.

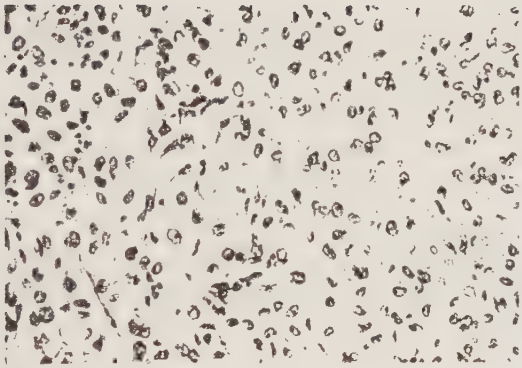

Abbildung 1:

Hypernephroides Carcinom. Vergr.: 10 x 1,25 x 8.

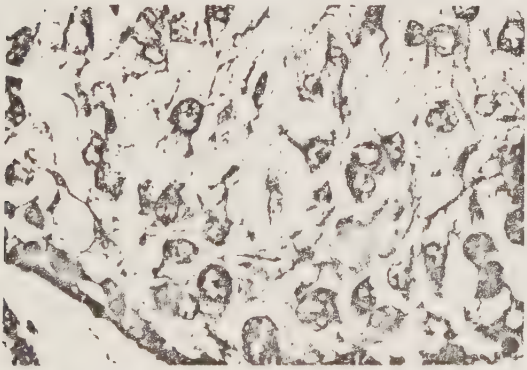

Abbildung 2:

Hypernephroides Carcinom. Vergr.: 25 x 2 x 8.

3.4. HISTOGENESE

GRAWITZ (28,29) vermutete 1883, daß es sich bei den hypernephroiden Nierentumoren um versprengte Nebennierenkeime handele. Obwohl STOERK (89) schon 1908 die tubuläre Genese propagierte, hat sich die Theorie von GRAWITZ bei einzelnen Autoren bis heute gehalten. KLIMPEL (46) und CHWALLA (19,20) führen die Blutdrucksteigerung und andere adrenale Symptome als Beweis für die "Nebennierentheorie" an.

Bisher konnten aber corticoide Hormone in solchen Tumoren unseres Wissens weder klinisch noch chemisch nachgewiesen werden.

HEWITT (34) stellt fest, daß die Mehrzahl der Pathologen heute den Standpunkt vertritt, daß die hypernephroiden Nierencarcinome und die benignen Grawitz-Tumoren grundsätzlich tubulären Geschwülsten entsprechen. Für die tubuläre Genese sprechen auch die elektronenoptischen Beobachtungen von OBERLING et al. (62), die eine außerordentliche Ähnlichkeit zwischen Tubuluszellen und den Elementen der hypernephroiden Nierencarcinome ergeben haben.

3.5. ÄTIOLOGIE

Eine Ursache für die Entstehung von hypernephroiden Carcinomen ist noch nicht bekannt. Verschiedene Möglichkeiten der Cancerogenese werden diskutiert:

Allgemeine Faktoren:
QUERNEAU (70) und PETIT (66) beschrieben solche Tumoren in Hufeisennieren. PUIGVERT (69) berichtete 1953 über ein bilaterales Carcinom bei polycystischer Degeneration der Nieren. Das Zusammentreffen eines hypernephroiden Carcinoms mit solchen angeborenen Anomalien scheint jedoch nur zufällig zu sein. Ein gehäufter Befall bei primär entzündlichen Nierenveränderungen oder Nierentuberkulose kann nach PAVONE-MACALUSO (65) nicht festgestellt werden.

Carcinogene Substanzen:
Durch exogene chemische Carcinogene konnten bei verschiedenen Laboratoriumstieren Nierentumoren erzeugt werden. Nach einer Zusammenstellung von PAVONE-MACALUSO (65) wurden bisher über 30 Substanzen in Tierexperimenten auf ihre carcinogenen Eigenschaften geprüft. Einige dieser Verbindungen sind Metaboliten von aromatischen Aminen.
Auch endogene Metaboliten können vermutlich Nierentumoren induzieren. KERR et al. (41) beschrieben 1963 ein möglicherweise durch erhöhte Tryptophankonzentration im Urin ausgelöstes "Hypernephrom".

Ionisierende Strahlen:

KOLESKY und GUSTAFSON (48) und BERDJIS (8) konnten bei Ratten und Mäusen, die ionisierenden Strahlen ausgesetzt wurden, Nierentumoren erzeugen. Als Spätfolge einer retrograden Thorotrastpyelographie beim Menschen wurden u.a. von HARTIG und NEIDECK (31), ALKEN et al. (3) und HUBMANN und HÖER (36) Tumoren beschrieben, die insbesondere vom Nierenbeckenkelchsystem ausgingen. Die Tumoren wurden im allgemeinen 15 bis 30 Jahre nach der Applikation dieses Kontrastmittels entdeckt.

Außer diesen erwähnten Faktoren werden von PAVONE-MACALUSO (65) noch weitere ätiologische Möglichkeiten der Cancerogenese wie genetische Veränderungen, Viren, Bakterien, Umweltfaktoren und hormonelle Einflüsse diskutiert. Die Hormonabhängigkeit der hypernephroiden Carcinome soll in einem gesonderten Kapitel behandelt werden.

3.6. KLINISCHES BILD DER HYPERNEPHROIDEN NIEREN-CARCINOME

Nach WEBER (98) ist das Hauptsymptom die meist schmerzlose Makrohämaturie bei etwa 70 % aller Patienten. Schmerzen treten nach Angaben von HEWITT (34) bei etwa 56 % der Patienten auf. Dumpfe Druckschmerzen im Rücken entstehen durch Harnstauung infolge Harn-

leiterkompression. Über kolikartige Schmerzen klagten nach Angaben von KÖNIG (47) 7,3 % der Patienten. Solche Koliken können durch den Eintritt von Blutkoageln oder Tumorbröckchen in den Ureter ausgelöst werden.
Bei 33 % der Patienten stellte der Autor einen erheblichen Gewichtsverlust fest.

SMITH (87) gibt an, daß gelegentlich Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen unbekannter Ursache, oder ein Tumor in der Lendengegend als alleiniges Symptom auftreten können.

Tumoreinbrüche oder eine Thrombose in der Vena cava können zu Varizenbildungen der Bauchwand führen. Bei Verlegung der Vena spermatica kann es zur Varikozelenbildung kommen. Dieses Symptom beobachtete KÖNIG (47) bei 9,2 % seiner Patienten.

Nach DRIVSHOLM (23) besteht bei 2 - 6 % aller Fälle eine Polyzythämie mit erhöhtem Plasma-Erythropoetin-Spiegel. SMITH (87) gibt an, die Nierenfunktion sei gewöhnlich nicht beeinträchtigt. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit sei meist erhöht und im Urin könne sich eine vermehrte Laktatdehydrogenaseaktivität finden.

Röntgenologisch führen meist Abdomenübersichtsaufnahme und Ausscheidungsurogramm zur Diagnose. In zweifelhaften Fällen kann der Tumornachweis durch retrograde Pyelographie, besonders aber durch selektive Nieren-

angiographie gelingen. In den von KÖNIG (47) untersuchten Fällen war das Nierenangiogramm bei nur 1,4 % negativ.

Wie andere maligne Tumoren, so metastasieren auch die hypernephroiden Carcinome in die verschiedensten Organe. MOREL (58) gibt an, daß bei 40 % der in der Urologischen Universitätsklinik Zürich zwischen 1954 und 1966 behandelten Patienten Metastasen festgestellt wurden. In Übereinstimmung mit SCHMITZ (85) waren bei diesen Patienten die Lunge und das Skelett mit je 52 % die am häufigsten metastasenbefallenen Organe. Es folgten die regionären Lymphknoten mit etwa 39 % und die Pleura mit rund 18 %.

Nach HEWITT (34) ist es nicht ungewöhnlich, daß die ersten Symptome durch Metastasen verursacht werden, während der Primärtumor noch völlig unauffällig ist oder nur zweitrangige Symptome verursacht.

Die Metastasierung der hypernephroiden Carcinome kann nach Angaben von THACKRAY (93) sowohl auf dem Blut- als auch auf dem Lymphweg erfolgen. Häufiger und von größerer Bedeutung ist die hämatogene Tumoraussaat. Wahrscheinlich ist der große Blutdurchfluß durch die Niere und die Nähe der Vena cava dafür verantwortlich. Der Autor gibt an, daß bei etwa 1/3 der operierten Fälle der Tumor in die Vena renalis oder in ihre Hauptzuflüsse eingebrochen war.

3.7. BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

3.7.1. NEPHREKTOMIE

Beim hypernephroiden Nierencarcinom ist die totale Nephrektomie die Methode der Wahl. Sie sollte als curative Maßnahme immer dann vorgenommen werden, wenn noch keine Metastasen nachweisbar sind. Wenn es der Lokalbefund ermöglicht, sollte eine Nephrektomie auch dann durchgeführt werden, wenn eine Solitärmetastase vorhanden ist, da mehrfach Spontanregressionen nach Entfernung des Primärtumors beschrieben wurden. Eventuell sollte auch die operative Entfernung einer Solitärmetastase versucht werden. Bei schweren Blutungen kann die Nephrektomie auch als palliativer Eingriff angezeigt sein.

Nach Angaben von ROBSON (78) und PETKOVIC (67) sind zum Zeitpunkt der Operation bei etwa 22 % der Patienten die regionären Lymphknoten von Metastasen befallen.

WHITMORE und KRAUSE (100) geben folgende Überlebensquoten der Tumorpatienten nach Nephrektomie an, wobei die Einteilung der Tumorstadien (A - D) nach PETKOVIC (67) erfolgt:

Tumorstadium	Anzahl der Patienten	5-Jahres Überlebens-zeit	10-Jahres Überlebens-zeit
A	7	71 %	29 %
B	34	67 %	42 %
C	42	30 %	11 %
D einzige Meta-stase entfernt	10	20 %	20 %
D multiple Meta-stasen, keine Nephrektomie	55	5 %	--

Tabelle 1:
Überlebenszeiten nach Tumornephrektomie (nach WHITMORE und KRAUSE).

In einer anderen Publikation berichten RICHES et al. (74) (B.A.U.S. series 1951) von 998 Patienten, die wegen eines hypernephroiden Carcinoms nephrektomiert worden waren.

Die Überlebensrate nach 1 Jahr war 80 %,
" 3 Jahren 44 %,
" 5 Jahren 30 % und
" 10 Jahren nur noch 17 %.

ROBSON et al. (79) schlugen eine von PETKOVIC (67) abweichende Stadieneinteilung für die hypernephroiden Carcinome vor:

Stadium 1: Der Tumor ist auf das Nierenparenchym beschränkt.

Stadium 2: Der Tumor hat innerhalb der Gerota'schen Faszie auf das Fettgewebe übergegriffen.

Stadium 3: Der Tumor hat auf Nierenvenen oder die regionalen Lymphknoten übergegriffen, mit oder ohne Invasion der Vena cava oder des perinephritischen Fettes.

Stadium 4: Der Tumor hat auf Nachbarorgane übergegriffen oder Fernmetastasen gesetzt.

Bei 87 radikal nephrektomierten Patienten gaben diese Autoren folgende Überlebensquoten an:

Tumor-stadium	Anzahl der Patienten	Überlebensquote nach		
		3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren
1	33	73% (24/33)	66% (21/32)	60% (9/15)
2	15	67% (10/15)	64% (9/14)	67% (4/ 6)
3	27	59% (16/27)	42% (10/24)	38% (5/13)
4	12	25% (3/12)	11% (1/ 9)	0% (0/ 3)
Insgesamt	87	61% (53/87)	52% (41/79)	49% (18/37)

Tabelle 2:
Ergebnisse der radikalen Nephrektomie hypernephroider Carcinome von ROBSON et al. (1969).

Die Autoren betonen, daß die relativ guten Überlebensquoten einer verbesserten operativen Technik zu verdanken seien. Außerdem sei die Prognose direkt mit dem Stadium des Tumors korreliert.

Alle Autoren stimmen darin überein, daß die Chance, eine Dauerheilung zu erzielen, umso größer ist, je früher die erkrankte Niere entfernt wird.

3.7.2. HOCHVOLTBESTRAHLUNG

Da hypernephroide Nierencarcinome und ihre Metastasen weitgehend strahlenresistent zu sein scheinen, sind viele Autoren (78,81) der Ansicht, daß die Strahlenbehandlung nur als Zusatztherapie zur Nephrektomie zu werten ist. Bisher wurde unseres Wissens keine Heilung durch Bestrahlung alleine erzielt. RICHES (71,73) betont, daß sie besonders bei der Behandlung von Metastasen als Palliativmaßnahme wünschenswert sei. RICHES et al. (74) geben außerdem an, daß etwa 25 % der Tumoren der B.A.U.S. series als inoperabel angesehen wurden. 362 dieser Tumoren wurden nicht behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten war 0,5 %. Bei 83 bestrahlten Patienten stieg die 5-Jahres-Überlebensrate auf 6 %.

3.7.3. KOMBINIERTE BEHANDLUNG

Nach RICHES (71,73) besitzt die Strahlenbehandlung den größten Wert als Zusatztherapie zur Nephrektomie. Durch die präoperative Bestrahlung könne die Gefahr der intraoperativen Dissemination verringert werden und die Größe des Tumors im fortgeschrittenen Stadium abnehmen. Primär inoperable Tumoren könnten dadurch operabel werden.

FLOCKS und KADESKY (26) sind ebenfalls der Meinung, daß durch eine kombinierte chirurgische und radiologische Behandlung bessere Resultate zu erzielen seien als durch Nephrektomie alleine. Diese Autoren bestrahlten ihre Patienten 6 Wochen vor der Operation. 13 von 25 Patienten überlebten 5 Jahre, 7 von 14 Patienten überlebten sogar 10 Jahre.

Zur Frage der postoperativen Bestrahlung gibt WEBER (98) an, daß bei 19 von 41 nachbestrahlten Patienten eine Dauerheilung erzielt werden konnte.

Auch RICHES (71) vertritt die Ansicht, daß durch postoperative Bestrahlung die Überlebensrate der Tumorpatienten erhöht werden kann. Er empfiehlt diese Behandlung besonders in Fällen, in denen der Tumor schon in die Vene eingebrochen ist, wenn Lymphknoten befallen sind oder wenn Anzeichen für ein lokales, invasives Wachstum vorliegen.

VAHLENSIECK (95) dagegen stellte anhand von Verlaufsbeobachtungen nach 157 Tumornephrektomien fest, daß die 5- und 10-Jahresüberlebensquote bei nur operierten Patienten günstiger war als bei denen, die nachbestrahlt und/oder cytostatisch nachbehandelt wurden. Als Ursache für diese enttäuschenden Ergebnisse gibt VAHLENSIECK (95) an, daß die kombinierte cytostatische und radiologische Nachbehandlung offenbar zu einer Blockierung des Abwehrsystems führt, die einer nachfolgenden rascheren

Metastasierung, sowie einer Manifestation konkurrierender Erkrankungen Vorschub leistet.

Aufgrund der guten Erfahrungen bei der cytostatischen Behandlung von Hodentumoren vertritt der Autor die Auffassung, daß durch einen geeigneten Behandlungsplan auch in der Nachbehandlung hypernephroider Carcinome bessere Resultate zu erzielen seien.

Für Patienten, bei denen vor oder während der Operation kein Anhalt für Metastasen besteht, empfiehlt er eine prä- und postoperative Bestrahlung. Eine cytostatische Nachbehandlung lehnt er bei dieser Patientengruppe ab, besonders wenn die radikale Operation als gelungen angesehen werden kann.

Werden präoperativ oder intraoperativ Metastasen nachgewiesen, so schlägt VAHLENSIECK (95) zusätzlich zur radiologischen Behandlung eine "cytostatische Langzeit-Intervalltherapie" vor.

Bei Patienten mit primär inoperablen Nierentumoren mit generalisierter Metastasierung oder bei sekundärer Metastasierung empfiehlt er die Abstandbestrahlung, sowie eine "cytostatische Kurzzeit-Intervalltherapie".

3.7.4. CHEMOTHERAPIE

Die bisherigen Resultate der Chemotherapie hypernephroider Nierencarcinome sind enttäuschend. ROTHAUGE (80) gibt an, daß in der Literatur bisher kein Fall beschrieben worden sei, in dem ein urologisches Krebsleiden durch Chemotherapie allein geheilt werden konnte. Die cytostatische Behandlung inoperabler Nierentumoren erscheint ihm, wie schon ausgeführt, aussichtslos. Nach der Meinung dieses Autors liegt die Bedeutung der Cytostatikabehandlung lediglich darin, durch Rezidiv- und Metastasenprophylaxe die Erfolge der Operation und der Strahlentherapie zu verbessern. Bei inoperablen oder irradiablen Patienten sei die cytostatische Behandlung angezeigt, um durch eine Wachstumsverzögerung des Tumors das Leben der Patienten zu verlängern.

WITTE und RIEGG (101) behandelten 152 Neoplasien in insgesamt 215 Behandlungsperioden mit dem Cytostaticum Trenimon[x]. Darunter befanden sich auch 3 histologisch gesicherte "Hypernephrome", die alle nach der Trenimonbehandlung eine Verschlechterung der Befunde zeigten, während in etwa 20 % der übrigen Neoplasien objektive Besserung erzielt werden konnte.

x) Alle im folgenden aufgeführten Medikamentennamen außer VM 26, Norgestrel und Gestonoroncapronat sind eingetragene Warenzeichen und werden als solche nicht besonders kenntlich gemacht.

WOODRUFF et al. (102) berichteten 1967 in einer Literaturübersicht über 270 Patienten mit fortgeschrittenen hypernephroiden Carcinomen, die mit 35 verschiedenen Cytostatika behandelt wurden. Bei 30 Patienten konnten sie objektiv ein gutes Therapieergebnis erzielen.

Von den vielen Nebenwirkungen der Cytostatika gehören Leukopenie und Thrombocytopenie zu den schwersten. GROSS (30) stellt fest, daß die Granulocytopoese und die Thrombocytopoese die limitierenden Faktoren bei der cytostatischen Therapie sind, da sich ihre Störungen klinisch als Infektionen und Blutungen besonders drastisch manifestieren.

Der Autor hält eine Granulocytopenie von 2000 - 4000/mm^3 für wünschenswert, da sie die in der Tumortherapie nötige vollständige Ausschöpfung der individuell gerade noch erträglichen Dosis anzeigt. Eine Granulocytendepression von 1500/mm^3 hält er für ein Signal, die Therapie zu unterbrechen, denn der Abfall kann noch 1 - 2 Wochen weitergehen.

SCHMÄHL (84) diskutiert die Frage, ob eine cytostatische Therapie potentiell carcinogen wirken kann. An Ratten und Mäusen untersuchte er einige der heute gebräuchlichen Cytostatika auf ihre carcinogene Wirkung. Die Dosierung lag dabei so hoch, wie sie pro kg Körpergewicht berechnet auch beim Menschen verabreicht wird.

Diese Tierversuche zeigten, daß alle Substanzen, die ihrem Wirkungscharakter nach zur Gruppe der Alkylantien gehören, mehr oder weniger carcinogene Eigenschaften besitzen. Die festgestellte Malignomhäufigkeit lag dabei zwischen 11 % und 41 %, wobei Endoxan in 17 %, Thio-Tepa in 30 % und Trenimon in 27 % der Fälle carcinogen wirkten. Aufgrund dieser Befunde fordert der Autor, daß alkylierende Cytostatika beim Menschen nur noch bei vitaler Indikation angewendet werden sollten.

VAHLENSIECK (95) lehnt u.a. wegen dieser Gefahr der Tumorinduzierung, die bei langen Überlebenszeiten relevant werden kann, eine cytostatische Nachbehandlung von Patienten ab, bei denen prä- oder intraoperativ keine Metastasen nachgewiesen wurden.

Bevor eine Chemotherapie als erfolgreich angesehen werden kann, sollte ein eindeutiger antitumoröser Effekt nachweisbar sein, der dem Krebspatienten eine Lebensverlängerung verschafft. Ein Rückgang der Tumorgröße allein ist nicht ausreichend, wenn es nicht gleichzeitig zu einer Besserung im Befinden des Patienten kommt. Deshalb müssen Überlebensstatistiken kritisch ausgewertet werden und die Lebensverlängerung muß gegen die durch den toxischen Therapieeffekt bedingte Verkürzung der Lebensdauer abgewogen werden.

3.8. SPONTANREGRESSIONEN

Mehrfach wurden in der Literatur Spontanregressionen sowohl des Primärtumors (BARTLEY und HULTQUIST, 7; ZAK, 103) als auch von Metastasen eines "Hypernephroms" beschrieben. Besonders nach Entfernung des Primärtumors kann es nach Angaben von SAMELLAS und MARKS (82), JENNKINS (38) und ADOLFSSON (1) zum Rückgang oder völligen Verschwinden von Metastasen kommen.

BARTLEY und HULTQUIST (7) fanden bei Autopsien von "Hypernephromfällen" an der Stelle des einstigen Tumors teils nur noch Narbengewebe, in dem sie keine Carcinomzellen mehr nachweisen konnten, teils fanden sie ein in Degeneration begriffenes hypernephroides Carcinom. Sie interpretierten ihre Befunde als verschiedene Stadien der Regression.

Darüberhinaus beobachteten die beiden Autoren Spontanregressionen bei gleichzeitig vorhandener Hydronephrose, bei Tuberkulose und bei einem Nebennierentumor.

Ob das Zusammentreffen dieser Krankheitsbilder mit der Spontanregression zufällig ist, oder ob ein ursächlicher Zusammenhang besteht, konnte bisher noch nicht entschieden werden.

Von besonderem Interesse ist die Frage, inwieweit durch eine hormonelle Umstellung des Organismus die Tumorregression hervorgerufen oder beeinflußt werden kann.

BARTLEY und HULTQUIST (7) vermuteten, daß die Nebennierenhormone einen günstigen Einfluß auf die Regression von hypernephroiden Carcinomen haben könnten.

TAYLOR (92) hingegen beschrieb ein stark metastasierendes "Hypernephrom" bei einem beiderseitigen ausgedehnten Nebennierentumor.

Nach Angaben von MILLER et al. (57) wurden Spontanregressionen fast ausschließlich bei Männern beobachtet.

4. HORMONABHÄNGIGKEIT DER NIERENTUMOREN

Zwischen der Niere und den endokrinen Drüsen bestehen einige Beziehungen. BLOOM (10) weist darauf hin, daß die Niere nicht nur Erfolgsorgan für Hormone der Hypophyse, der Nebennierenrinde und der Schilddrüse ist, sondern daß sie selbst Erythropoetin, Angiotensin und ein "Aldosteron stimulierendes Hormon" produziert.

4.1. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Schon 1947 berichteten MATTHEWS et al. (55), daß durch Östrogenbehandlung über längere Zeit beim syrischen Hamster maligne Nierentumoren erzeugt werden können. Die Tumoren konnten bei fast allen Männchen sowie bei fast allen kastrierten Tieren beider Geschlechter erzeugt werden, jedoch fast nie bei gesunden Hamsterweibchen. Außerdem ließen sich bei hypophysektomierten Tieren solche Tumoren induzieren. Ferner beobachteten die Autoren, daß sich kein Tumor entwickelte, wenn sie den Tieren zusammen mit den Östrogenen gleichzeitig Progesteron, Desoxycorticosteronacetat oder Testosteronpropionat verabfolgten.

Obwohl gesunde Hamsterweibchen gewöhnlich resistent gegen die carcinogenen Eigenschaften von Stilböstrol zu sein scheinen, konnte KIRKMAN (43, 44) doch bei sehr jungen sowie bei schwangeren Hamsterweibchen durch

Östrogenmedikation Nierentumoren erzeugen. Auch wenn er Hamsterweibchen von Geburt an Testosteronpropionat verabreichte und später eine Stilböstrolbehandlung erfolgte, ließen sich bei diesen Tieren maligne Nierentumoren erzeugen. Durch gleichzeitige Gaben von Testosteronpropionat, Progesteron oder Desoxycorticosteronacetat konnte auch bei diesen Versuchen die Tumorinduktion verhindert werden.

Aufgrund dieser Tatsachen vermutete der Autor, daß in bezug auf die Nierentumoren des Hamsters ein Östrogen-Progesteron-Antagonismus bestehe.

Da bei Hamsterweibchen eine hormonelle Tumorinduktion nur vor Beginn oder nach Ende der Sexualaktivität möglich ist, besteht nach KIRKMAN's (43, 44) Auffassung Grund zu der Annahme, daß beim gesunden Hamsterweibchen die normale Progesteronproduktion dafür verantwortlich ist, daß sich trotz langer Östrogenbehandlung kein Nierentumor entwickelt, wie das bei männlichen Tieren der Fall ist. BURROWS und HORNING (18) glauben dagegen, daß die Hamsterweibchen keine Nierentumoren entwickeln, weil ihre natürliche Östrogenproduktion zu einer Art physiologischer Adaptation geführt haben könnte.

BLOOM et al. (11) implantierten männlichen Hamstern subkutan Stilböstroldepots. Nach etwa 7 Monaten entwickelten die Tiere Nierentumoren, die meist von den

Zellen der proximalen Tubuli ausgingen. Durch gleichzeitige Gabe von Testosteron oder Progesteron konnte das Tumorwachstum gehemmt werden. Nach Absetzen der Östrogene kam es zur Regression des Tumorwachstums. Wurden die Östrogene jedoch erneut verabreicht, begannen die Tumoren wieder zu wachsen. Diese Tumoren konnten die Autoren erfolgreich transplantieren. Zu Anfang war das Angehen des Tumortransplantats jedoch von einer Vorbehandlung des Empfängertieres mit Östrogenen abhängig. Nach 5 Jahren Serientransplantation waren die Tumoren jedoch nicht mehr von einer Östrogenvorbehandlung abhängig.

1963 untersuchten BLOOM et al. (11) dann die Hormonsensibilität dieser östrogenunabhängigen Tumoren. Sie fanden, daß durch eine kombinierte Behandlung der Versuchstiere mit Cortison und Provera (6-methyl-17 hydroxyprogesteron-acetat) das Tumorwachstum am stärksten gehemmt werden konnte.

Im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren hatten Provera oder Testosteronpropionat allein jedoch keine Wirkung auf das Tumorwachstum. Mit Cortison konnte eine der verabreichten Dosis proportionale Reduktion der Wachstumsrate beobachtet werden. Der antitumoröse Effekt des Cortisons schien den Autoren nur für die östrogeninduzierten Tumoren spezifisch zu sein, denn bei Kontrolltieren mit andersartig erzeugten Tumoren

beobachteten sie keine Wachstumshemmung durch Cortison, auch nicht in Kombination mit Provera.

Eine mögliche Erklärung für die besondere Disposition des Hamsters, nach längeren Östrogengaben Nierentumoren zu entwickeln, scheint PAVONE-MACALUSO (65) darin zu bestehen, daß den Tieren gewisse Leberenzyme fehlen. Dadurch würden die carcinogenen Östrogene nur ungenügend entgiftet und erreichten in aktiver Form die Niere, wo sie in den Tubuli noch konzentriert werden.

4.2. IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN

ALGARD (2) zeigte 1960, daß die Zellkulturen eines östrogeninduzierten Nierentumors des Hamsters auch ohne Östrogenzusatz zum Kulturmedium wuchsen. In der Organkultur konnte das Gewebe jedoch nur durch Zugabe von Östrogen am Leben erhalten werden. Aus diesen Befunden schloß der Autor, daß die Hormonabhängigkeit der Tumorzellen nur im normalen Gewebeverband bestehe, und daß die einzelnen Tumorzellen durch die Zerstörung des Gewebeverbandes hormonunabhängig würden.

4.3. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

Außer solchen Tierexperimenten und in vitro-Versuchen weisen auch klinische Erfahrungen auf die Bedeutung von Hormonen bei der Entstehung von Nierentumoren hin. Es ist jedoch schwierig, die Rolle der Hormone klar zu umreißen, da viele Aussagen oft von zweifelhafter oder widersprüchlicher Bedeutung sind.

PAVONE-MACALUSO (65) berichtet in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß beide Geschlechter bis zum Alter von etwa 44 Jahren gleich häufig von hypernephroiden Nierencarcinomen betroffen sind. Nach der Menopause verschiebt sich das Verhältnis: Männer sind dann 3 bis 4 mal häufiger Träger hypernephroider Carcinome als Frauen. Im höheren Alter bleibt dieses Verhältnis dann unverändert bestehen.

Nach CHWALLA (20) und SORRENTINO und SORRENTINO (88) sollen hypernephroide Tumoren bei Patienten mit Hypercorticismus und anderen endokrinen Störungen häufiger sein als bei der Durchschnittsbevölkerung.

Verschiedene Autoren berichten über eine Therapie mit hormonellen Substanzen.

Während nur BALOGH und SZENDRÖI (6) über gute Erfolge durch eine Östrogenbehandlung hypernephroider

Carcinome berichten, geben andere Autoren einer Behandlung mit Gestagenen und Androgenen den Vorzug.

BLOOM (9) berichtete 1971 über die Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat bei 80 Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierenden hypernephroiden Carcinomen. Für diese Patienten wäre außer einer Cytostatikabehandlung keine andere Therapie mehr infrage gekommen.
In mindestens 55 % der Fälle konnte eine subjektive Besserung festgestellt werden.

Eine deutliche Besserung der radiologischen und klinischen Befunde stellte der Autor bei 16 % seiner Patienten fest und zwar 2 bis 6 Wochen nach Beginn der Therapie.

Auch WAGLE und MURPHY (96) berichten über die Hormonbehandlung fortgeschrittener Nierencarcinome. 16,7 % ihrer Patienten zeigten objektive Zeichen der Tumorregression.

Andererseits beschrieben BLOOM und WALLACE 1964 (12), daß ein metastasierendes hypernephroides Carcinom unter Provera-Behandlung noch schneller zu wachsen schien und der Allgemeinzustand des Patienten sich sehr verschlechterte. Nachdem ihm dann statt Provera Testosteron verabreicht wurde, besserte sich sein Zustand wieder rasch.

Bei einem anderen Patienten beobachtete BLOOM (10), daß unter Behandlung mit Provera 3 von 4 Lungenmetastasen unbeeinflußt weiterwuchsen, während die vierte Metastase, die zuvor stationär gewesen war, zu wachsen begann. Nachdem Provera abgesetzt und mit Testosteron weiterbehandelt worden war, zeigten alle Metastasen eine verminderte Wachstumstendenz und auch der klinische Zustand des Patienten besserte sich.

5. MATERIAL UND METHODE

5.1. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Von 60 Patienten, die wegen der klinischen Diagnose eines hypernephroiden Carcinoms nephrektomiert wurden, wurde ein Teil des Tumorgewebes in vitro gezüchtet. In 18 Fällen zeigten die Zellen in der Gewebekultur kein Wachstum. Das entspricht einer Angehrate von 70 %.

Unsere Untersuchungen wurden an 42 Primärkulturen von Nierentumoren mit 504 Einzelauspflanzungen durchgeführt.

In 7 Fällen konnte die klinische Verdachtsdiagnose durch die histologische Untersuchung nicht bestätigt werden. Im einzelnen handelte es sich bei diesen Patienten um

ein unreifzelliges retroperitoneales Sarkom,
ein papilläres Nierencarcinom,
ein Angiolipom der Niere,
ein tubuläres Adenom der Niere,
ein vom Nierenbecken ausgehendes, verhornendes Plattenepithelcarcinom,
einen Wilms-Tumor
und um einen bindegewebig abgekapselten (möglicherweise benignen) hypernephroiden Tumor.

Bei den folgenden statistischen Angaben bleiben diese 7 Tumoren unberücksichtigt. Vier dieser 7 Tumoren wuchsen in der Zellkultur aus. Die Cytostatikatestung wurde an ihnen in derselben Weise durchgeführt wie an den 38 in der Kultur gewachsenen hypernephroiden Carcinomen.

Altersverteilung

Die Altersspanne der 53 Patienten mit hypernephroiden Carcinomen liegt zwischen 20 und 76 Jahren. Das Durchschnittsalter beträgt 56,6 Jahre. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (63, 52) gehören die meisten Träger hypernephroider Carcinome der Altersgruppe um 60 Jahre an.

Die folgende Graphik stellt die Altersverteilung unserer Patienten dar:

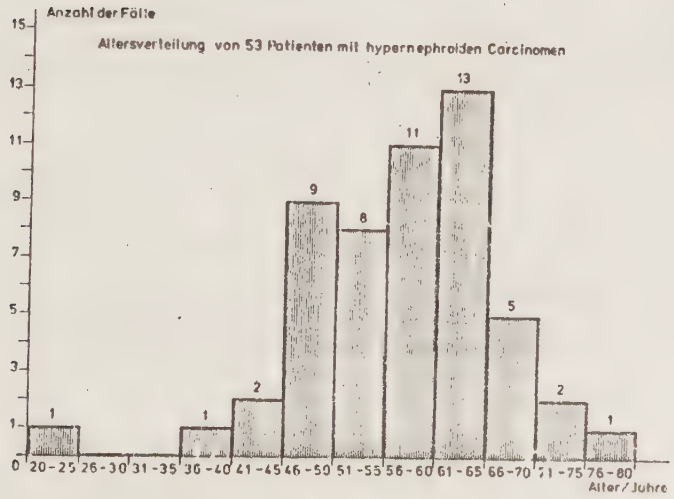

Abbildung 3:

Von unseren 53 Patienten waren 38 Männer und 15 Frauen, was einem Verhältnis von ungefähr 2,5 : 1 entspricht.
Die linke Niere war 23 mal, die rechte 30 mal von dem Carcinom befallen.
Bei 2 Patienten mit beidseitigen Doppelnieren befand sich der Tumor jeweils in der rechten Doppelniere.

Die folgende Tabelle gibt die histopathologische Klassifikation unserer Fälle nach dem TNM-System der UICC wieder.
Dabei bedeutet:

P1: Der Tumor infiltriert nur das Nierenparenchym.
P2: Der Tumor dehnt sich über die Niere hin aus, infiltriert jedoch nicht die intrarenalen und extrarenalen Venen und/oder Lymphgefäße.
P3: Der Tumor infiltriert intrarenale oder extrarenale Venen und/oder Lymphgefäße.

Tumorstadium	Anzahl der Fälle		
	Männer	Frauen	Insgesamt
P1	6	4	10
P2	10	5	15
P3	23	5	28

Tabelle 3:

Verteilung der Tumorstadien (TNM-Klassifikation) von 53 hypernephroiden Carcinomen.

Bei 14 Patienten (26,4 %) wurden während des Klinikaufenthaltes Metastasen festgestellt. Dabei waren die Lunge, das Skelett und die regionären Lymphknoten (bei insgesamt 11 Patienten) die am meisten metastasenbefallenen Organe. Zwei weitere Patienten wiesen Nebennierenmetastasen auf. Bei einem 66-jährigen Patienten wurde außer einer Lymphknotenmetastase auch eine Infiltration des Colon ascendens festgestellt. Bei einem weiteren Patienten wuchs das Carcinom infiltrierend in den Musculus psoas ein. Die Diagnose wurde in allen Fällen durch histologische Untersuchung gesichert.

Die Größe der Tumoren schwankte zwischen 2 und 30 cm Durchmesser.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Größe und Häufigkeit der gefundenen hypernephroiden Carcinome:

Durchmesser der Carcinome in cm	Anzahl
3	2
3 - 5	10
6 - 8	21
9 - 12	16
13 - 18	1
18 - 30	3

Tabelle 4:
Anzahl und Größe der hypernephroiden Carcinome von 53 Patienten.

Bei einer 76-jährigen Patientin (der ältesten unseres Kollektivs) konnten histologisch deutlich regressive Veränderungen des Carcinoms festgestellt werden. Der Tumor war auf das Nierenparenchym beschränkt und hatte einen Durchmesser von 6 cm.

Bei 5 weiteren Carcinomen zeigte die histologische Untersuchung deutliche nekrotische Veränderungen, z.T. mit Blutungen und Cystenbildung.

5.2. METHODE DER KULTIVIERUNG

Die Kultivierung der Gewebe erfolgt nach der von DULLBECCO und VOGT (24) angegebenen Methode, in der Modifikation von LIMBURG und KRAHE (54).

Das bei der Operation steril entnommene Gewebe wird in einer Phosphatpufferlösung mit einem Antibiotikazusatz (0,2 mg/ml Streptomycin und 100 E/ml Penicillin) aufgefangen. Die Sicherung der Diagnose erfolgt sowohl histologisch als auch cytologisch, da nach der Aufarbeitung des Gewebes keine sichere Aussage über die Herkunft der Zellen mehr zu machen ist. Nach der mechanischen Zerkleinerung mit Hilfe einer Schere, wird der Gewebebrei nach Zusatz von 0,25 - 2 %iger Trypsinlösung (je nach Konsistenz) mit Hilfe eines Magnetrührers bei 37° C gerührt. Nach 10 - 20 Minuten werden die gelösten Einzelzellen in einen sterilen Kolben gegossen und im Eisbad auf 4° C abgekühlt, um eine weitere Trypsinwirkung zu verhindern.

Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis kein solides Gewebe mehr im Trypsinierungskolben vorhanden ist. Anschließend wird die Zellsuspension durch eine Mullage grob filtriert und bei etwa 1500 Umdrehungen/min zentrifugiert. Durch Waschen des Zellsediments in PPS [x] wird beim Anzüchten eine Zellschädigung durch Trypsin

x) Zusammensetzung von PPS: Siehe Anhang!

vermieden. Anschließend wird es erneut zentrifugiert. Danach wird das Zellsediment mit der Nährflüssigkeit bis zu einer Zellzahl von etwa 5 x 10^6 Zellen/ml verdünnt.

Das benutzte Nährmedium setzt sich folgendermaßen zusammen:

TCM 199 (MORTON-MORGAN-PARKER	25,0
Hanks Solution	55,0
MEM Vitamin Solution	5,0
Glutamin 10 %ig	5,0
Kälberserum	10,0

Zum Auspflanzen der Zellen wird 1 ml Zellsuspension pro Röhrchen abgefüllt.

Durch mehrmalige Erneuerung des Nährmediums werden die abgestorbenen Zellen entfernt. Nach durchschnittlich 4 Tagen bei 37° C im Brutschrank sind die zunächst kreisrunden Zellen zu einem soliden Zellrasen ausgewachsen. Sodann erfolgt die Zugabe der Cytostatika.

Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden wird die Wirksamkeit der getesteten Substanzen an dem morphologischen Erscheinungsbild der Zellkultur im Vergleich zu unbehandelten Kulturen abgelesen.

Der Grad der Zellschädigung wird dabei abgestuft beurteilt:

∅:	Resistente Kultur, keine Zellschädigung erkennbar.
+:	Erkennbare Zellschädigung, sichtbare Veränderungen des Cytoplasmas und des Zellkernes wie Vakuolen, Kern- und Plasmaverklumpungen.
++:	Starke Zellschädigung, gehäufter Detritus, nur noch wenige intakte Zellen.
+++:	Vollständige Zerstörung der Zellkultur.

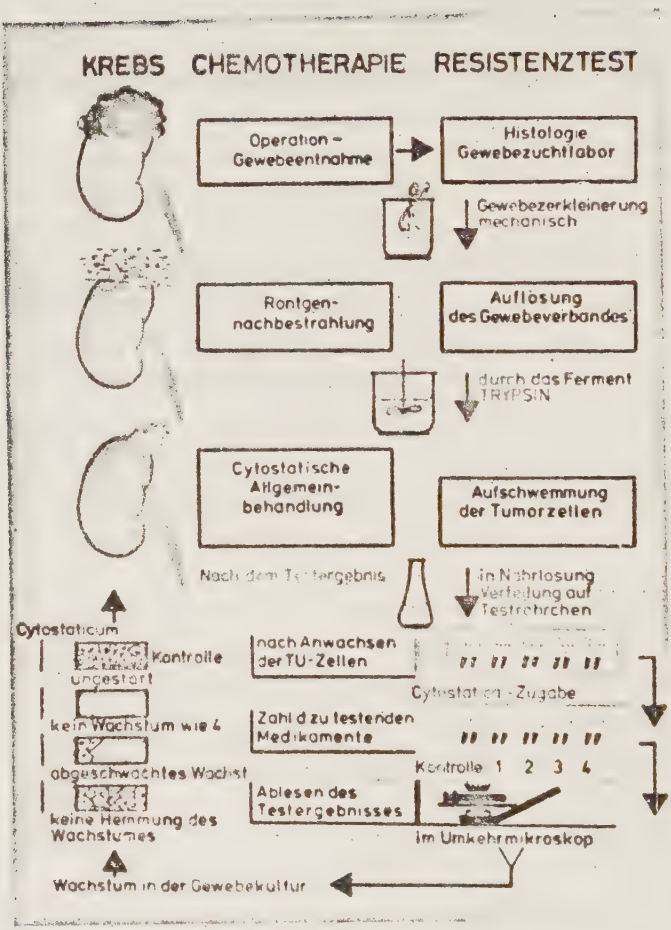

Abbildung 3:

Der Krebs-Chemotherapie-Resistenztest bei hypernephroiden Carcinomen. Modifiziert nach LIMBURG und KRAHE.

5.3. GETESTETE CYTOSTATIKA

a) Alkylierende Substanzen:

Drei der von uns getesteten Cytostatika gehören zur Gruppe der Alkylantien:

Endoxan (Cyclophosphamid),
Trenimon (Tris-äthylen-imino-benzochinon) und
Thio-Tepa (Tris-äthylen-thio-phosphor-amid).

Neben cytolytischen und mutagenen Effekten greifen diese Medikamente hemmend in die Glykolyse, die Zellatmung, die Aktivität verschiedener Enzyme und in die Protein- und Nukleinsäuresynthese ein. Sie verbinden sich mit verschiedenen lebenswichtigen Zellsubstanzen und entziehen sie dadurch dem Zellstoffwechsel. Nach WHEELER und ALEXANDER (99) besteht im Bereich einer therapeutischen Dosis der möglicherweise wichtigste cytotoxische Effekt der Alkylantien in einer Hemmung der DNS-Synthese. Der genaue Wirkmechanismus dieser drei Alkylantien im Zellzyklus ist jedoch noch unbekannt.

Während Thio-Tepa und Trenimon der Testkultur direkt zugegeben werden können, muß Endoxan vorher durch Inkubation mit Rattenleber aktiviert werden. Die Umwandlung in die cytostatisch wirksame Form ist das Resultat eines Stoffwechselvorganges, zu dem Sauerstoff und reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat ($NADPH_2$) benötigt wird. BROCK und HOHORST (17) konnten zeigen, daß das mikrosomale Enzymmuster der Leber für die Giftung von Endoxan verantwortlich ist.

b) Podophyllinsäurederivate:

Proresid (Podophyllinsäure-äthylhydrazid) und das noch nicht im Handel befindliche VM 26 (4'-Dimethyl-epipodophyllotoxin-ß-D-tenyliden-glykosid) sind Mitosehemmer, die wahrscheinlich vorwiegend in der Metaphase angreifen.

c) Vincaalkaloide:

Zu dieser Stoffklasse gehört das von uns getestete Vinblastinsulfat Velbe. Während LETTRÉ (53) zeigte, daß der Wirkmechanismus von Velbe ähnlich dem des Colchizins ist, wobei vor allem die Zellspindeln angegriffen werden, berichteten WAGNER und ROIZMAN (97) über eine RNS-Synthese-Hemmung durch Velbe, wobei die Wirkung auf die ribosomale RNS größer sei als auf die transfer-RNS.

d) Antimetaboliten:

Methotrexat (Amethopterin) wirkt im Zellstoffwechsel als Folsäureantagonist.

e) Hormone:

Wegen der besonders interessierenden Frage der Abhängigkeit hypernephroider Carcinomzellen von endokrinen Faktoren, wurden folgende Gestagene auf ihre cytostatische Wirksamkeit getestet:

1. Gestonoroncapronat (17 -Hydroxy-19-norprogesteroncapronat),
2. Norgestrel (13ß-Äthyl-17 -äthinyl-17ß-hydroxygon-4en-3on),

Bei diesen primär wasserunlöslichen Substanzen wurde Propylenglykol als Lösungsvermittler verwendet.

In Tabelle 5 sind alle getesteten Cytostatika zusammenfassend aufgeführt. Die angegebenen Konzentrationen entsprechen der bei einer Stoßtherapie verabreichten Dosis, bezogen auf 60 kg Körpergewicht und ein Blutvolumen von 5 Litern.

Cytostaticum	Herstellerfirma	Konzentration µg/ml
Endoxan	ASTA	50,0
Trenimon	BAYER	0,01
Thio-Tepa	LEDERLE	0,42
Proresid	SANDOZ	20,0
VM 26	SANDOZ	1,0
Velbe	E. LILLY	3,33
Methotrexat	LEDERLE	1,0
Gestonoroncapronat	SCHERING	17,0
Norgestrel	SCHERING	20,0

Tabelle 5:
Konzentrationen der getesteten Cytostatika.

6. ERGEBNISSE

Von den 60 angesetzten Testkulturen wuchsen die Zellen bei 38 hypernephroiden Carcinomen und bei 4 der 7 andersartigen Nierentumoren zu einem soliden Zellrasen aus, sodaß eine Cytostatikatestung möglich war. Das entspricht einer Angehrate der Gewebekulturen von 70 %.

Als Beispiel werden in Tabelle 6 die Testergebnisse bei einem Patienten, der wegen eines histologisch gesicherten hypernephroiden Carcinoms radikal nephrektomiert worden war, wiedergegeben.

Patient:	W. G.	
Alter:	61 Jahre	
Histologische Untersuchung:	Hypernephroides Carcinom links	
Material:	Tumorgewebe	
Getestete Substanzen:	1. Endoxan	+
	2. Trenimon	∅
	3. Thio-Tepa	∅
	4. Proresid	++
	5. VM 26	∅
	6. Velbe	+++
	7. Methotrexat	∅
	8. Gestonoroncapronat	++
	9. Norgestrel	++

Tabelle 6:

Krebs-Chemotherapie-Resistenztest bei einem Patienten.

Die verschiedenen Cytostatika bewirkten in den einzelnen Kulturen unterschiedliche morphologische Veränderungen. Die Kulturen waren resistent gegenüber Trenimon, Thio-Tepa, VM 26 und Methotrexat. Im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollkulturen zeigten sich keine Veränderungen. Zellkerne und Cytoplasma blieben unbeeinflußt.
Unter der Behandlung von Endoxan wurden einige Zellen sichtbar geschädigt. Sie zeigten Kern- und Plasmaverklumpungen sowie Vakuolenbildung.
Der überwiegende Anteil der Zellen proliferierte jedoch weiter. Die Gesamtkultur war in ihrem Wachstum nur wenig beeinträchtigt. Proresid und die beiden Hormone Gestonoroncapronat und Norgestrel bewirkten einen starken cytostatischen Effekt mit deutlicher Cytolyse. In der Kultur fand sich gehäuft Detritus und nur noch wenige intakte Zellen.
Die stärkste cytostatische Wirksamkeit hatte bei diesem Test das Vincaalkaloid Velbe. Alle Zellen zeigten typische Kernpyknosen und Schädigungen des Cytoplasmas, und es kam zu einer vollständigen Zerstörung der Zellkultur.
Zur chemotherapeutischen Behandlung dieses Patienten wurde anhand des Testergebnisses Endoxan, Velbe, Proresid, Norgestrel oder Gestonoroncapronat vorgeschlagen.

Die Abbildungen 4 bis 7 zeigen Zellkulturen, die durch Cytostatika verschieden stark geschädigt wurden.

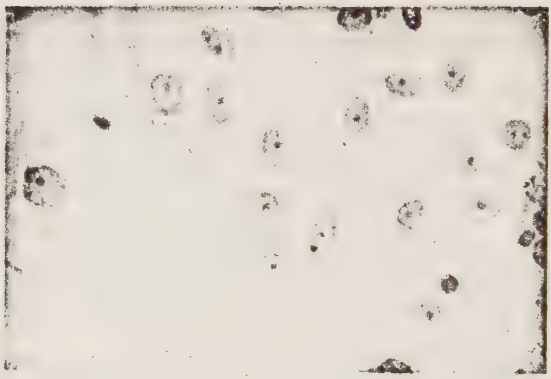

Abbildung 4:

Zellen eines menschlichen hypernephroiden Carcinoms in der Monolayer-Kultur. Unbehandelte Kontrollkultur. Vergr.: 40 x 1,6 x 8.

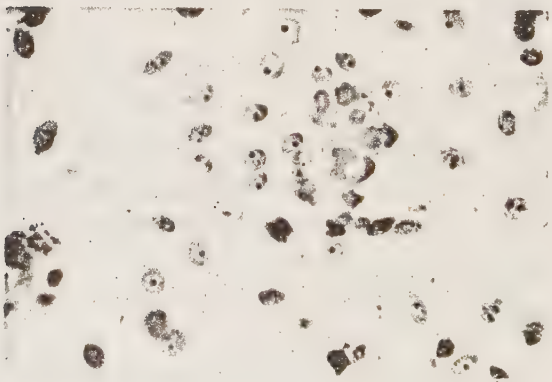

Abbildung 5:

Zellen eines menschlichen hypernephroiden Carcinoms nach Behandlung mit Gestonoroncapronat. Als Ausdruck der Zellschädigung ist es zu Kern- und Cytoplasmaverklumpungen gekommen. Der überwiegende Teil der Zellen proliferiert jedoch weiter. Vergr.: 25 x 2 x 8.

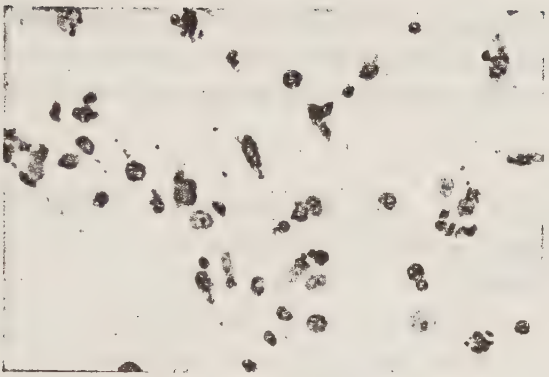

Abbildung 6:

Zellen eines menschlichen hypernephroiden Carcinoms nach Behandlung mit Endoxan. Es ist zu einer starken Zellschädigung mit gehäuftem Detritus gekommen. Nur noch wenige Zellen sind intakt. Vergr.: 25 x 1,6 x 8.

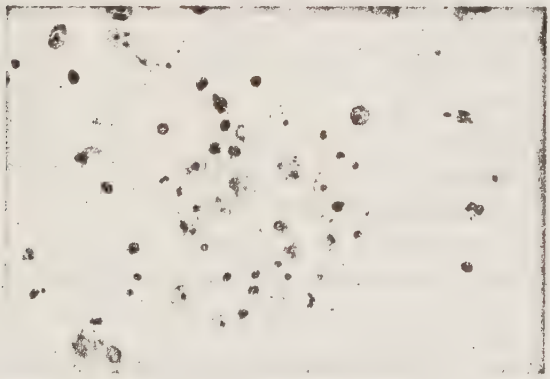

Abbildung 7:

Zellen eines menschlichen hypernephroiden Carcinoms nach Behandlung mit Velbe. Stärkster Grad der Cytolyse, völlige Zerstörung des Zellrasens.
Vergr.: 35 x 2 x 8.

Insgesamt wurden 42 Gewebekulturen gegen 9 verschiedene Cytostatika getestet. Aus technischen Gründen konnten jedoch nicht alle Cytostatika an den 42 Kulturen getestet werden.

Tabelle 7 zeigt das Sensibilitätsverhalten aller getesteten hypernephroiden Carcinome gegen das jeweilige Cytostaticum.
Als Kriterium für die Sensibilität oder Resistenz gilt der Grad der morphologischen Zellschädigung.

Cytostaticum	Gesamtzahl d. getesteten Kulturen	Sensible Kulturen	Resistente Kulturen
Endoxan	35	11	24
Trenimon	38	10	28
Thio-Tepa	38	5	33
Proresid	37	35	2
VM 26	28	9	19
Velbe	38	34	4
Methotrexat	35	3	32
Gestonoroncapronat	35	12	23
Norgestrel	26	3	23

Tabelle 7:

Die in vitro-Wirkung von Cytostatika im Krebs-Chemotherapie-Resistenztest.

Zusammenfassend wird in Tabelle 8 die prozentuale Wirksamkeitsquote der an den ausgewachsenen hypernephroiden Carcinom-Kulturen getesteten Cytostatika dargestellt.

Cytostaticum	Sensible Kulturen in %	Resistente Kulturen in %
Endoxan	31,4	68,6
Trenimon	26,3	73,7
Thio-Tepa	13,2	86,8
Proresid	94,6	5,4
VM 26	32,1	67,9
Velbe	89,5	10,5
Methotrexat	8,6	91,4
Gestonoroncapronat	34,3	65,7
Norgestrel	11,5	88,5

Tabelle 8:
Wirkungsquote der Cytostatika im Krebs-Chemotherapie-Resistenztest.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß die Tabelle keinerlei Aussage über das prospektive Verhalten hypernephroider Carcinome gegenüber einem Cytostaticum macht. Es ist lediglich eine Aussage über den Einzeltumor gestattet.

Von den 7 Nierentumoren, bei denen die histologische Untersuchung die Verdachtsdiagnose "hypernephroides Carcinom" nicht bestätigte, wuchsen 4 in der Gewebekultur zu einem soliden Zellrasen aus, sodaß eine Cytostatikatestung möglich war.

Diese 4 Tumoren zeigten das in Tabelle 9 dargestellte Sensibilitätsverhalten. Dabei bedeutet:

pos.: Die Tumorzellen werden durch das Cytostaticum geschädigt.

neg.: Die Zellen sind gegen das Cytostaticum resistent.

Cytostaticum	Tumor-Art			
	Unreifzelliges retroperitoneales Sarkom	Angiolipom der Niere	Wilms-Tumor	Hypernephroider (benigner) Tumor
Endoxan	pos.	neg.	neg.	neg.
Trenimon	neg.	neg.	pos.	pos.
Thio-Tepa	neg.	neg.	neg.	neg.
Proresid	pos.	pos.	pos.	pos.
VM 26	neg.	neg.	pos.	neg.
Velbe	pos.	pos.	pos.	pos.
Methotrexat	neg.	neg.	neg.	neg.
Gestonoroncapronat	neg.	neg.	neg.	neg.
Norgestrel	neg.	neg.	neg.	neg.

Tabelle 9:
Sensibilitätsverhalten von 4 Nierentumoren.

Schlüsselt man die Ergebnisse der gegen Gestonoroncapronat getesteten hypernephroiden Nierencarcinome nach Geschlechtern auf, so kommt man zu den in Tabelle 10 dargestellten Ergebnissen.

		Männer	Frauen
Gegen Gestonoroncapronat	getestet	24 (100 %)	11 (100 %)
	sensibel	7 (29,2 %)	5 (45,5 %)
	resistent	17 (70,8 %)	6 (54,5 %)

Tabelle 10:

Geschlechtsverteilung der gegen Gestonoroncapronat getesteten hypernephroiden Nierencarcinome.

7. METHODENKRITIK

Um eine Aussage über die cytostatische Wirksamkeit einer Substanz auf in vitro gezüchtete Carcinomzellen machen zu können, muß sichergestellt sein, daß sich unter den ausgewachsenen Zellen auch wirklich Tumorzellen befinden. ALTWEIN et al. (4) betonen, daß lichtmikroskopisch an Zellkulturen nur epitheliale und fibroblastäre Zellen unterschieden werden könnten. Die Kultur bestehe aus einer gemischten Zellpopulation von Bindegewebszellen, Kapillarendothelien, Nervenzellen und Tumorzellen. Jedoch könnten die ausgewachsenen Zellen anhand morphologischer Kriterien nicht einem bestimmten Zelltyp des explantierten Gewebes zugeordnet werden.

Zur Identifizierung des Zellmaterials führten wir in Zusammenarbeit mit AMBROSE (5) vom Chester-Beatty-Institut in London Vergleichsuntersuchungen zwischen histologischen und cytologischen Zellbefunden durch. Hierbei zeigte sich, daß die hypernephroiden Carcinomzellen in vitro morphologisch ihren typischen Zellcharakter beibehalten und daß sie selbst in der Subkultur noch mit den Originalzellen im fixierten histologischen Präparat annähernd vergleichbar sind.

Auch biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen von AMBROSE (5) bezüglich des Lipid- und Glykogengehaltes von explantiertem Gewebe und Originalgewebe ergaben vergleichbare Befunde.

LIMBURG und KRAHE (54) betrachten das Auswachsen von Bindegewebszellen neben Carcinomzellen als Annäherung an in vivo-Verhältnisse, da die gefäßtragende Bindegewebsunterlage oder -einlagerung für proliferative Epithelveränderungen bedeutsam ist.

Außer der Frage der Identität der gezüchteten Tumorzellen sehen ALTWEIN et al. (4) die direkte Applikationsweise des Cytostaticums auf die Zellkultur als problematisch an. Dadurch, daß das Medikament nicht dem normalen menschlichen Stoffwechsel unterliegt, könnten in vitro Reaktionen auftreten, die in vivo nicht existieren. Nach KORFSMEIER (49) können Cytostatika in der Kultur möglicherweise sogar paradox, d.h. wachstumsfördernd wirken.

Die Problematik wird besonders deutlich bei Methotrexat, das bei unserem Testmodell in den seltensten Fällen eine Wirkung zeigte, was im Widerspruch zur klinischen Effektivität steht.

BRACHETTI (14) konnte mit autoradiographischen Methoden zeigen, daß Methotrexat in der Gewebekultur zu einer Steigerung der DNS-Synthese führen kann, die im Extremfall über 300 % des Kontrollwertes beträgt. Zur Zeit erscheint uns die in vitro-Testung von Methotrexat unter den standardisierten Bedingungen unseres in vitro-Testmodells problematisch.

ALTWEIN et al. (4) geben außerdem zu bedenken, daß äußere Einflüsse als Störfaktoren auf die Zellkultur wirken und somit eine Cytostatikawirkung vortäuschen könnten.

Bei der Betrachtung der cytostatischen Wirksamkeit von Endoxan, das für den in vitro-Versuch durch Inkubation mit Rattenleber aktiviert wurde, muß berücksichtigt werden, daß es in vivo durch einen individuell verschiedenen Funktionszustand der Patientenleber zu einer unterschiedlichen Aktivierung des Endoxan kommen kann.

8. DISKUSSION

Die Zahl der Untersuchungen an in vitro gezüchteten Nierentumoren ist bis heute noch verhältnismäßig gering. Wesentliche Fortschritte wurden in der Gewebekulturtechnik erst erzielt, nachdem man synthetische Nährmedien und routinemäßig Antibiotika bei der Gewebezucht anwendete.

1957 konnten RICHTER und AKIN (75) eine Primärkultur 5 Tage am Leben erhalten. 1961 züchteten BREGMAN und BREGMAN (15) eine Zellinie eines Nierencarcinoms über 5 Monate. JONES (39) gelang es 1967, 17 Passagen während 11 Monaten zu züchten. SHORE et al. (86) berichteten 1970, daß sie 13 verschiedene Nierencarcinome mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 8 Wochen kultivieren konnten.

Es ist jedoch zu beachten, daß in einer Primärkultur gezüchtete Zellen ein wesentlich anderes Wachstumsverhalten zeigen können als die Zellen eines Dauerstammes.

Da bekannt ist, daß die Zellen in vitro mit fortschreitender Adaptation an das Nährmedium eine Entdifferenzierung durchmachen, führten wir die Cytostatikatestungen ausschließlich an kurzfristig (3 - 4 Tage) gezüchteten Zellkulturen durch. Wir glauben, so eine möglichst gute Annäherung an die in vivo-Identität des Tumors zu haben.

Nach TRANEKJER (94) tritt eine Entdifferenzierung der Zellen frühestens nach 10 - 12 Tagen, meist sogar erst nach mehreren Passagen ein.

RIEDEL et al. (76) analysierten die Chromosomenzahl von in vitro gezüchteten Harnblasencarcinomzellen. Sie stellten fest, daß die Zellen kurz nach der Explantation epithelialen Charakter hatten. Diese epithelialen Zellen zeigten eine Aneuploidie von 57 - 75 Chromosomen. Nach dem 6. Tag fanden sich in der Kultur fast nur noch spindelförmige Zellen mit 46 Chromosomen. Diese euploiden Zellen entstammten offenbar dem Tumorstroma. Aus diesen Beobachtungen leiten die Autoren die Forderung her, Cytostatika an jungen, unmittelbar nach der Explantation ausgewachsenen Zellen zu testen.

Die Problematik der Zellzüchtung und Cytostatikatestung besteht u.a. auch darin, daß man die in vitro gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Patienten übertragen kann. Ähnlich wie bei solchen Onkobiogrammen wird jedoch auch mit gutem Erfolg die Resistenz von Bakterien in Antibiogrammen unter in vitro-Verhältnissen getestet.

Bisher liegen unseres Wissens noch keine zusammenfassenden Untersuchungen über die Züchtung hypernephroider Carcinome in der Monolayerkultur vor. Es sind uns auch keine statistisch einwandfreie und auswertbare Untersuchungen in bezug auf die cytostatische Behandlung der

hypernephroiden Carcinome bekannt. Es wird weiter zu klären sein, ob speziell hypernephroide Carcinomzellen gegenüber bestimmten Cytostatika, im Unterschied zu anderen Tumoren, besonders resistent oder sensibel sind.

8.1. BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE

Anhand unserer Testergebnisse kann festgestellt werden, daß hypernephroide Carcinomzellen in vitro gegen verschiedene Cytostatika eine unterschiedliche Sensibilität aufweisen. Weiterhin ist ersichtlich, daß die spezifische Zuordnung eines oder mehrerer Medikamente zu einem getesteten Tumor nicht möglich ist, obwohl es sich um hypernephroide Carcinome von weitgehend einheitlichem histologischen Bau und Differenzierungsgrad handelt.

Behält man die in Kapitel "Material und Methode" gewählte Einteilung der Cytostatika bei, so erhalten wir in den einzelnen Gruppen folgende Ergebnisse:

a) Alkylierende Substanzen:

In der Gruppe der Alkylantien war Endoxan, das durch Rattenleberpassage aktiviert worden war, in 31,4 % der Fälle das wirksamste Medikament.
Trenimon führte bei 26,3 % der Testkulturen zu einer Cytolyse. Thio-Tepa dagegen wirkte nur in 13,2 % der Fälle cytostatisch.

b) Podophyllinsäurederivate:

Proresid erwies sich bei der in vitro-Testung als das am häufigsten wirksame Cytostaticum. Es bewirkte bei 94,6 % der Kulturen eine deutliche Zellschädigung. Im Gegensatz zu dieser hohen Zelltoxizität waren gegen das noch nicht im Handel befindliche VM 26 nur 32,1 % der Kulturen sensibel.

c) Vincaalkaloide:

Mit einer Wirkungsquote von 89,5 % erwies sich Velbe in unseren Versuchen als sehr gut cytostatisch wirksam.

d) Antimetaboliten:

Methotrexat war mit nur 8,6 % das am wenigsten wirksame Cytostaticum unserer Untersuchungsreihe. Diese geringe Wirksamkeitsquote steht im Widerspruch zur klinischen Effektivität des Medikamentes. Sehr gute Behandlungsergebnisse mit Methotrexat wurden z.B. von KREUZER (50), sowie von LAJOS et al. (51) bei Lungenmetastasen des Chorionepithelioms beschrieben, das den höchsten Grad der Malignität trophoblastischer Tumoren aufweist.
Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liegt vielleicht im Wirkmechanismus dieses Cytostaticums.

Methotrexat hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolatreduktase, das die in zwei Stufen verlaufende Hydrierung der Folsäure zur Dihydrofolsäure und Tetrahydrofolsäure katalysiert. Es kommt somit durch das Präparat zu

einer Verminderung der Tetrahydrofolsäureproduktion in der Zelle. Zusätzlich kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der Thymidinkinase. Nach FRIEDKIN et al. (27) kann die Zelle diesen Vorgang jedoch kompensieren, indem sie vermehrt Dihydrofolsäurereduktase synthetisiert.

Diese Phänomene lassen die Problematik der Methotrexat-Testung unter den Standardbedingungen des Krebs-Chemotherapie-Resistenztestes erkennen.

e) Hormone:

Von den getesteten Gestagenen wies Gestonoroncapronat mit 34,3 % eine bedeutend höhere Wirksamkeit auf als Norgestrel mit 11,5 %.

Schlüsselt man die Testergebnisse gegen Gestonoroncapronat nach Geschlechtern auf, kann man folgendes feststellen:

Bei den hypernephroiden Carcinomen, die gegen Gestonoroncapronat getestet wurden, war das Verhältnis Männer : Frauen = 24 : 11. Während sich von den 24 Carcinomen der Männer nur 7 (29,2 %) gegen das Gestagen als sensibel erwiesen, zeigte es in der Gruppe der Frauen bei 5 von 11 Carcinomen (45,5 %) eine cytotoxische Wirkung. Das ergibt eine etwa 1,5 mal höhere Wirkungsquote beim weiblichen Geschlecht.

Eine Aufschlüsselung "Gestonoroncapronat-sensibler" hypernephroider Carcinome nach dem Alter ergibt keinerlei statistische Signifikanz.

HECKMANN (33) kam bei der Untersuchung der Wirksamkeit von Cytostatika im Krebs-Chemotherapie-Resistenztest gegen benigne und maligne Zellen des weiblichen Genitales zu folgenden Ergebnissen:

Cytostaticum	sensible Gewebe in %	resistente Gewebe in %	Gesamtzahl d. getesteten Gewebe
Velbe	73	27	194
Proresid	63	37	202
Trenimon	44	56	218
Endoxan	28	72	178
Thio-Tepa	18	82	142
Methotrexat	9	91	143

Tabelle 11:

In vitro-Wirkung von Cytostatika im Krebs-Chemotherapie-Resistenztest nach U. HECKMANN.

Von einer Ausnahme abgesehen, liegt die Wirksamkeitsquote der Präparate gegenüber diesen Geweben etwa im selben Größenordnungsbereich wie bei hypernephroiden Carcinomzellen. Proresid war in fast allen "Hypernephromkulturen" cytostatisch wirksam, dagegen nur in etwa 2/3 der Kulturen gynäkologischer Gewebe.

Da in bezug auf die Sensibilität der hypernephroiden Carcinome gegen Cytostatika von einer Tumorindividualität gesprochen werden muß, kann die prozentuale Aufteilung der Sensibilitätsverhältnisse nur die Chance einer Ansprechbarkeit des Tumors auf ein bestimmtes Medikament aufzeigen. Berücksichtigt man jedoch die schweren Nebenwirkungen, die jedem Cytostaticum anhaften, so erscheint es wünschenswert, schon vor Beginn einer Chemotherapie Kriterien für die Sensibilität des Tumors gegenüber einem Präparat zu haben.

8.2. CYTOSTATISCHE WIRKUNG VON HORMONEN IN VITRO UND IM TIEREXPERIMENT

Sowohl in vitro-Versuche als auch tierexperimentelle Beobachtungen sprechen dafür, daß besonders gestagene Hormone einen cytostatischen Effekt ausüben können.

STONE (90) berichtet, daß er durch Gaben von Progesteron die Proliferation von Hela-Zellen in der Kultur unterdrücken konnte. RIVERA et al. (77) beobachteten, daß Progesteron in Organkulturen von Mammatumoren der Maus stark cytostatisch wirkte.

Bezüglich der Wirkungsweise konnte HECKMANN (32) zeigen, daß Gestonoroncapronat auf in vitro gezüchtete Carcinomzellen des Endometriums eine direkte cytostatische Wirkung ausübt.

Auch BONTE (13) ist der Ansicht, daß der Wirkungsmechanismus von Medroxyprogesteronacetat auf das Adenocarcinom des Uterus direkter und örtlicher Natur ist.
In organspezifischen Kulturen von Adenocarcinomtypen verschiedener Malignitätsgrade konnte er durch Hinzufügen von Medroxyprogesteronacetat zum Kulturmedium histologische Umbildungen im Sinne einer Differenzierung, Reifung, epithelialen Metaplasie und Atrophie erzeugen. Setzte er dem Kulturmedium Östrogene zu, so konnte er eine Entdifferenzierung und eine gesteigerte zelluläre Malignität der Kulturen beobachten.
Durch gleichzeitige Zugabe von Medroxyprogesteronacetat konnte dieser Östrogeneffekt verhindert werden, und es zeigten sich die beschriebenen Remissionsphänomene.

Bei der Untersuchung der cytostatischen Wirksamkeit von Gestonoroncapronat und Norgestrel in vitro auf insgesamt 127 hormonabhängige Gewebe des gynäkologischen Bereiches, fand TRANEKJER (94), daß Gestonoroncapronat in 37 % und Norgestrel sogar in 64 % der Fälle wirksam war.

Die Wirkungsquote von Gestonoroncapronat lag dabei in derselben Größenordnung wie bei unseren Versuchen. Norgestrel dagegen war bei den Kulturen der hypernephroiden Carcinome mit nur 11,5 % bedeutend weniger wirksam.

Untersuchungen verschiedener Autoren lassen vermuten, daß die im Tierexperiment durch Östrogengaben erzeugten Nierencarcinome keine autonomen Tumoren sind, sondern durch die hormonelle Situation des Gesamtorganismus beeinflußt werden können. Solche Versuche wurden unter anderem von KIRKMAN und ROBBINS (45), MATHEWS et al. (55) und BLOOM et al. (11) durchgeführt. Besonders BLOOM (10) konnte zeigen, daß das Wachstum dieser östrogeninduzierten Nierentumoren durch Behandlung mit Testosteron- oder Progesteronverbindungen verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann. Am erfolgreichsten erwies sich dabei eine Kombinationsbehandlung mit Cortison und Provera (6 -Methyl-17 -hydroxyprogesteron-acetat).

HORNING und WHITTICK (35) stellten fest, daß solche östrogeninduzierten Tumoren des Hamsters in ihrem histologischen Bau den beim Menschen vorkommenden Tumoren sehr ähnlich sind.

8.3. KLINISCHER AUSBLICK

8.3.1. CYTOSTATISCHE THERAPIE

Bei den Bemühungen, die Prognose eines Krebsleidens zu verbessern, bzw. das Leben des betroffenen Patienten erträglicher zu gestalten, können die Ergebnisse eines Krebs-Chemotherapie-Resistenztestes, die ja in vitro ohne eine zusätzliche Belastung des Patienten gewonnen werden, eine wertvolle Richtlinie für die einzuschlagende Chemotherapie sein.

TRANEKJER (94) berichtet, daß die mittlere Überlebenszeit von Patientinnen mit anaplastischen Ovarialcarcinomen der Gruppe IV, die nach Testergebnissen cytostatisch behandelt wurden, mehr als doppelt so hoch lag als bei einem Vergleichskollektiv mit blind durchgeführter Chemotherapie.

Bei der cytostatischen Behandlung fortgeschrittener hypernephroider Carcinome sind die Erfolge bisher nicht sehr überzeugend.

WOODRUFF et al. (102) veröffentlichten 1967 diesbezüglich eine Literaturübersicht. Danach wurden von verschiedenen Untersuchergruppen 243 Patienten "blind" mit 33 verschiedenen, nicht hormonellen Cytostatika aus allen

pharmakologischen Gruppen behandelt. Nur bei 10 % der Patienten konnte ein objektiv gutes Ansprechen auf diese Therapie registriert werden.

Die Autoren betonen, daß in sehr wenigen Fällen der Erfolg auf die Chemotherapie allein zurückzuführen sei, und selbst in diesen Fällen könne eine Spontanregression des Tumors nicht sicher ausgeschlossen werden.

TALLEY et al. (91) behandelten 72 Patienten mit metastasierenden hypernephroiden Carcinomen nach folgendem Schema:
Zuerst wurde ein Behandlungsversuch mit Progesteronderivaten gemacht. Wenn ein Patient nicht auf die Gestagentherapie ansprach, wurde er mit Androgenen behandelt. War auch diese Hormonmedikation erfolglos, so wurde ein Versuch mit nichthormonellen Cytostatika gemacht.

Auf diese Weise führten die Autoren 122 Behandlungsversuche mit 26 verschiedenen cytotoxischen Substanzen durch.
Drei Gruppen zu je 19 Patienten behandelten sie mit Alkylantien, mit Antimetaboliten und mit drei verschiedenen anderen Cytostatika.

In der Gruppe der mit Alkylantien behandelten Patienten kam es bei einem Patienten nach intrapleuraler Verabreichung von Mechlorethamin-hydrochlorid zum Rückgang des Pleuraergusses und zur mäßigen Verkleinerung einer benachbarten Lungenmetastase.

Von den mit Antimetaboliten behandelten Patienten sprach nach objektiven Kriterien keiner auf die Therapie an. Lediglich bei zwei Patienten kam es zu einer Verbesserung des subjektiven Befindens.

In der dritten Gruppe zeigte nur ein Patient, der mit Vinblastinsulfat behandelt worden war, den Rückgang einer Clavikulametastase. Zwei weitere Patienten fühlten sich subjektiv wohler.

Möglicherweise ist diese enttäuschende Erfolgsquote dadurch bedingt, daß ein Teil der hypernephroiden Carcinome bei Behandlungsbeginn schon eine primäre Resistenz gegen das verabreichte Cytostaticum aufwies.

8.3.2. HORMONTHERAPIE

Auch klinische Beobachtungen geben Anlaß zu der Vermutung, daß das hypernephroide Carcinom eine Beziehung zu endokrinen Faktoren haben könnte.

CONLEY et al. (21) fanden in 3 - 4 % der "Hypernephromfälle" Polycythämien.

Über das Auftreten eines Pseudohyperparathyreoidismus haben unter anderem MYERS (60) und PLIMPTON und GELLHORN (68) berichtet. Nach Entfernung des Primärtumors verschwanden die Symptome, mit dem Wiederauftreten von Metastasen waren sie erneut nachweisbar.

Als ein weiterer Hinweis, daß das hypernephroide Carcinom kein autonomer Tumor zu sein scheint, kann die Tatsache gelten, daß Männer häufiger von dieser Krankheit befallen werden als Frauen (65, 64, 91).

Nach MILLER et al. (57) und WOODRUFF et al. (102) wurden Spontanregressionen fast nur bei männlichen Patienten beobachtet. EVERSON und COLE (25) dagegen berichteten, daß in der Weltliteratur bis 1966 31 Spontanregressionen hypernephroider Carcinome beschrieben wurden. Neun dieser 31 Patienten waren Frauen.

Auch bei unseren in vitro-Testungen von Gestonoroncapronat ist ein deutlicher Unterschied in der Wirkungsquote zwischen beiden Geschlechtern erkennbar. Während das Medikament bei rund 30 % der Männer cytostatisch wirkte, war es bei den Frauen sogar in 45 % wirksam. Mit einer Gesamtwirkungsquote von 34,3 % zeigte Gestonoroncapronat bei unseren Versuchen eine dem Endoxan (31,4 %) und VM 26 (32,1 %) vergleichbare cytostatische Wirkung. Es war sogar bedeutend häufiger wirksam als Trenimon (26,3 %) und Thio-Tepa (13,2 %).

Aufgrund dieser Befunde und in Übereinstimmung mit den oben aufgeführten Autoren kann unseres Erachtens angenommen werden, daß hormonelle Faktoren möglicherweise sowohl bei der Genese der Nierentumoren als auch bei ihrem klinischen Verlauf und ihrem Wachstumsverhalten eine Rolle spielen.

Berücksichtigt man die hohe Toxizität der Chemotherapeutika, so scheint es angezeigt, die Gestagene in die Therapie der hypernephroiden Carcinome miteinzubeziehen.

Die bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse der Hormonbehandlung fortgeschrittener hypernephroider Carcinome sind ermutigend.

WOODRUFF et al. (102) behandelten 4 Patienten mit Medroxyprogesteronacetat. Bei einer Patientin kam es zu einem teilweisen Rückgang von Lungenmetastasen,

MELANDER et al. (56) konnten bei 4 von 20 Patienten durch eine Kombinationsbehandlung von Progesteron- und Testosteronderivaten eine Besserung der klinischen Befunde erzielen.

JENKIN (37) hatte mit einer reinen Androgentherapie keinen überzeugenden Erfolg. Er behandelte 15 Patienten mit Testosteronpropionat. Kam es unter dieser Therapie zu einem offensichtlichen Fortschreiten der Krankheit, so verabreichte er statt Testosteronpropionat das synthetische Androgen Fluoxymesteron. Nur bei einem seiner 15 Patienten konnte er radiologisch einen Rückgang von Lungenmetastasen feststellen.

SAMUELS et al. (83) berichteten über die Behandlung von 23 Patienten mit Medroxyprogesteronacetat. Bei einer 56-jährigen Patientin kam es zu einer kompletten Tumorremission und zum Rückgang eines Ödems der rechten unteren Extremität. Bei zwei weiteren männlichen Patienten konnten die Autoren eine teilweise Regression von Lungenmetastasen feststellen.

Verhältnismäßig geringe Nebenwirkungen dieser Therapie waren Schwäche bei zwei Patienten, Verlust der Libido bei einem Mann und leichte Zeichen von Virilismus bei einer Patientin. Bei zwei weiteren Patienten kam es zu einer leichten Hypercalcämie.

Bei 11 Patienten bewirkte die Gabe von Medroxyprogesteronacetat jedoch progressive Veränderungen des Tumors. Diese Patienten wurden daraufhin mit Testosteronpropionat weiterbehandelt, und es kam bei einem 51-jährigen Mann zu einer Teilremission von fünf Monaten Dauer.

Die Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen Wirksamkeit der Medikamente und Alter der Patienten, Dauer der Krankheit oder histologischem Bau des Tumors feststellen. Sie betonen, daß die Ergebnisse ihrer Hormontherapie insgesamt besser sind, als die, die durch nichthormonelle Chemotherapie erzielbar sind.

Die "paradoxe" Wirkungsweise des Medroxyprogesteronacetat unterstreicht die Feststellung, daß eine generelle Empfehlung eines Cytostaticums für die Hypernephromtherapie nicht möglich ist. Vor Beginn einer Behandlung sollte möglichst die in vitro-Testung erfolgen, um einen Anhaltspunkt für die Wirksamkeit zu haben.

TALLEY et al. (91) unternahmen innerhalb ihres Kollektivs von 72 Patienten, wie schon erwähnt, 122 Behandlungsversuche, darunter 65 Versuche einer Hormontherapie.

Insgesamt 38 Patienten verabreichten sie Corticosteroide, ohne daß es zu einer objektiven Regression kam. Jedoch zeigten mehr als ein Viertel dieser Patienten subjektive Besserungen wie Appetitzunahme, gesteigertes Wohlbefinden und Nachlassen der Schmerzen.

Von den 11 Patienten, die mit Androgenen (Testosteronpropionat, Testosteroncypionat, Testosteronenanthat und Fluoxymesteron) behandelt worden waren, zeigte keiner eine Tumorremission.

Acht Patienten behandelten die Autoren mit Hydroxyprogesteroncapronat (500 mg 3mal/Woche). Bei einem 63-jährigen Mann kam es unter dieser Therapie zu einem bedeutenden Rückgang von Lungenmetastasen und zur Recalzifizierung eines osteolytischen Herdes im Femur.

Weiteren 8 Patienten wurde Medroxyprogesteronacetat (400 - 800 mg/Woche oder 50 - 100 mg/Tag) verabreicht. Bei einem 56-jährigen Patienten wurde der Rückgang von Lungenmetastasen beobachtet und der Patient nahm in 7 Monaten 5 kg Gewicht zu.

Die Autoren betonen, daß es bei keinem der 16 mit Gestagenen behandelten Patienten zu toxischen Nebenwirkungen gekommen sei.

PAINE et al. (64) behandelten 15 Patienten mit Medroxyprogesteronacetat (100 mg 3mal täglich, oral). Bei 3 Patienten konnte eine objektive Regression innerhalb von 3 Monaten nachgewiesen werden. Der beste Erfolg zeigte sich an einem großen Primärtumor, der nach einjähriger Hormonbehandlung operabel wurde.

Auch diese Autoren betonen, daß sie bei keinem Patienten, selbst nach langdauernder Gestagentherapie, unerwünschte Nebenwirkungen beobachteten. Insbesondere seien die Leberfunktionsproben und Serumelektrolytspiegel normal geblieben.

WAGLE und MURPHY (96) konnten bei 8 von 43 Patienten (18,7 %) mit fortgeschrittenen hypernephroiden Carcinomen durch Hormonbehandlung gute Resultate erhalten.

Sechs von 7 objektiv feststellbaren Teilremissionen wurden durch Gaben von Medroxyprogesteronacetat (800 mg/Woche) erzielt.

In einem Fall kam es unter einer Testosteronpropionat-behandlung zu einer Teilremission.

Bei einer anderen mit Testosteronpropionat (400 mg/Woche) behandelten 74-jährigen Patientin kam es zum völligen Rückgang der Lungenmetastasen. Diese Patientin entwickelte allerdings einen Hirsutismus und eine tiefe Stimme.

BLOOM (9) behandelte 80 Patienten (54 Männer und 26 Frauen) mit Gestagenen. 94 % seiner Patienten hatten multiple Metastasen. In 91 % der Fälle war die Diagnose histologisch gesichert. 79 Patienten wurden 3 mal täglich 100 mg Provera (Medroxyprogesteronacetat, 6 -Methyl-17 -hydroxy-progesteron-acetat) oral verabreicht.

Ein Patient wurde 3 mal pro Woche mit 250 mg Delalutin (Proluton-Depot, 17 -Hydroxy-progesteron-17-capronat) behandelt.

Eine subjektive Besserung konnte der Autor in mindestens 55 % der Fälle feststellen. Eine deutliche Besserung der radiologischen und klinischen Tumorbefunde war in 16 % nachweisbar und zwar 2 - 6 Wochen nach Therapiebeginn.

Der Autor konnte in seinem Patientenkollektiv viel häufiger eine objektive Besserung durch die Hormontherapie bei Männern als bei Frauen feststellen. Während 20 % der Männer (11 von 54) gut auf die Therapie ansprachen, zeigten nur 8 % der Frauen (2 von 26) eine Besserung ihres Zustandes, die zudem nur kurze Zeit dauerte.

Die Erfolgsquote erhöhte sich bei Männern auf insgesamt 27 %, wenn er jene Fälle ausschloß, die innerhalb der ersten 6 Wochen an einer anderen Grunderkrankung starben. Das Durchschnittsalter der 13 Patienten, die auf die Hormontherapie ansprachen, lag um etwa 10 Jahre über dem Durchschnittsalter jener Patienten, bei denen diese Therapie erfolglos war (64,6 Jahre gegenüber 54,3 Jahre).
Einen der eindrucksvollsten Erfolge erzielte BLOOM bei einem 78-jährigen Patienten, bei dem die Besserung 2 Jahre anhielt.

In Tabelle 12 sind die bisher in der Literatur beschriebenen, uns bekannten Hormontherapieversuche bei hypernephroiden Carcinomen in Anlehnung an BLOOM (9) zusammengestellt.

Autor	Jahr	Anzahl d. Fälle	objektiver Therapieerfolg	erfolgreich verabreichte Hormone	
				Gestagene	Androgene
WOODRUFF et al.	1967	4	1 (25%)	1	-
MELANDER et al.	1967	20	4 (20%)	Kombination	
JENKIN	1967	15	1 (7%)	-	1
SAMUELS et al.	1968	23	4 (17%)	3	1
TALLEY et al.	1969	16	2 (12%)	2	-
PAINE et al.	1970	15	3 (20%)	3	-
WAGLE u. MURPHY	1971	43	8 (17%)	6	2
BLOOM	1971	80	13 (16%)	12	1
Insgesamt		216	36 (17%)	27	5

Tabelle 12:

Bisherige klinische Ergebnisse der Hormontherapie fortgeschrittener hypernephroider Carcinome. Modifiziert nach BLOOM (1971).

Nach dieser Zusammenstellung sprachen 36 von 216 Patienten (17 %) gut auf die Hormontherapie an. Insgesamt gesehen scheint eine Therapie mit gestagenen Hormonen erfolgversprechender zu sein als eine Androgentherapie.

Es erscheint uns interessant, die Erfolgsquote der Hormontherapie hypernephroider Carcinome mit der anderer hormonabhängiger Tumoren zu vergleichen. Nach einem Bericht des COUNCIL on DRUGS of AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (22) wurden 944 Patienten mit disseminiertem Mammacarcinom mit Androgenen oder Östrogenen behandelt. 27 % der Patientinnen sprachen gut auf diese Therapie an, wobei in der Gruppe der mit Androgenen behandelten 21 %, in der Gruppe der mit Östrogenen behandelten Patientinnen 37 % objektive Tumorremissionen zeigten.

PAINE et al. (64) konnten bei 4 von 7 Patientinnen mit metastasierenden Adenocarcinomen des Corpus uteri ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit Medroxyprogesteronacetat feststellen.

Auch BONTE (13) berichtete über gute Ergebnisse bei der Behandlung des disseminierten oder rezidivierenden Uterus-Adenocarcinoms mit Medroxyprogesteronacetat. Bei 35 von 65 Patientinnen erzielte er eine vollständige oder fast vollständige Regression von einer Dauer zwischen 3 Monaten und 5 Jahren. Der Wirkungsmechanismus dieses Gestagens auf das Uterus-Adenocarcinom

scheint nach Ansicht des Autors "teilweise direkter und örtlicher Natur auf das Krebsgewebe zu sein, in dem Differenzierung, Reifung, epitheliale Metaplasie, Atrophie und schließlich das Verschwinden der neoplastischen Strukturen hervorgerufen werden". Durch wiederholte Probeexzisionen während der Medroxyprogesteronacetatbehandlung konnte er diese Stadien der Regression histologisch belegen. Die gleichen histologischen Umbildungen ließen sich, wie schon erwähnt, auch in vitro nachvollziehen. Völlige Tumorregressionen mit unbegrenztem Überleben vonseiten der Krebserkrankung konnte er nur bei Patientinnen in der Postmenopause erzielen, bei denen aufgrund der Medroxyprogesteronacetatbehandlung eine atrophische Vaginalhaut sichtbar wurde.

Hierans, und auch gestützt auf die Beobachtungen in der Organkultur, stellte der Autor die Hypothese auf, daß beim Uterus-Adenocarcinom ein gewisser Antagonismus zwischen Östrogen und Medroxyprogesteronacetat bestehe. Der teilweise durch Östrogenstimulation induzierte neoplastische Prozeß könne durch kontinuierliche Medroxyprogesteronacetat-Therapie gehemmt werden.

KELLY und BAKER (40) konnten bei der Behandlung von metastasierenden Carcinomen des Endometriums mit Progesteronderivaten in 28 % der Fälle eine objektive Besserung des Krankheitsbildes erzielen. Diese Beobachtung scheint jedoch nur für differenzierte Carcinome zuzutreffen.

Legt man die Zahlen der obengenannten Autoren zugrunde, so ist festzustellen, daß die Erfolgsquote einer Hormontherapie bei metastasierenden hypernephroiden Carcinomen etwas niedriger liegt als die Erfolgsquote bei fortgeschrittenen Carcinomen der Mamma und des Uterus.

BRENNER et al. (16) zeigten durch graphische Analysen von Lungenmetastasen, daß die Wachstumsgeschwindigkeit hypernephroider Carcinome sehr unterschiedlich sein kann. Die mittlere Tumordoppelungszeit kann zwischen 1, 3 und 8 Monaten schwanken.

SAMUELS et al. (83) stellten fest, daß aus diesem Grund ein kurzer Behandlungsversuch von nur einigen Wochen eine inadäquate Therapie vortäuschen könne. Nach den Erfahrungen dieser Autoren kann man frühestens nach etwa 3 Monaten dauernder Hormontherapie deutliche Regressionen feststellen.

6.3.3. SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE THERAPIE

Aus unseren in vitro-Untersuchungen und aus den bisherigen klinischen Ergebnissen ergibt sich, daß eine "blinde" Chemotherapie des metastasierenden hypernephroiden Carcinoms, beispielsweise mit Endoxan, nicht gerechtfertigt erscheint. Im Idealfall sollte vor Therapiebeginn die Sensibilität des Tumors in vitro geprüft werden. Dadurch kann man sich ohne Belastung des Patienten ein Kriterium für eine möglichst erfolgreiche Therapie verschaffen. Sollte die Möglichkeit einer Testung jedoch nicht gegeben sein, so würden wir eine Therapie mit Proresid oder Velbe, bzw. einer Kombination der beiden Cytostatika für einigermaßen erfolgversprechend halten.

Da leider alle Cytostatika mit schweren toxischen Nebenwirkungen behaftet sind, sollte man unserer Meinung nach unbedingt auch eine Gestagentherapie in Erwägung ziehen. Zwar waren die von uns getesteten Hormone im in vitro-Testmodell nicht ganz so wirksam wie einige Cytostatika, aber die bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse der Hormontherapie sind bedeutend günstiger als die einer nichthormonellen cytostatischen Therapie.

Nach Auffassung von TALLEY et al. (91) sollten gegenwärtig relativ hohe Dosen von gestagenen Hormonen die Therapie der Wahl beim metastasierenden hypernephroiden Carcinom sein. Die Behandlung sollte mindestens

3 Monate lang durchgeführt werden. Nur im Fall einer Tumorprogression sollten Androgene eingesetzt werden. Corticosteroide können nach Meinung der Autoren zur Palliativbehandlung und zur Kontrolle einer Hypercalcämie nützlich sein.

Unsere bisherigen Ergebnisse und Erfahrungen erlauben sicherlich noch keine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit von Gestagenen bei der Therapie an Patienten mit metastasierenden hypernephroiden Carcinomen. Andererseits bietet aber die Behandlung dieser Tumoren mit Präparaten, die im Vergleich mit anderen cytostatischen Medikamenten praktisch atoxisch sind und keinerlei Nebeneffekte aufweisen, neue Ansatzpunkte für die Zusatztherapie fortgeschrittener Fälle. Es erscheint möglich, daß sich eine gewisse Anzahl hypernephroider Carcinome durch Hormontherapie günstig beeinflussen läßt und daß so der Zustand einiger schwerkranker Patienten für eine gewisse Zeit wesentlich gebessert werden kann.

9. ANHANG

Zusammensetzung von PPS:

Lösung A:	NaCl	40,0 g
	KCl	1,0 g
	$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	5,75g
	KH_2PO_4	1,0 g
	Aqua bidest.	400,0 ml
Lösung B:	$CaCl_2$	0,5 g
	Aqua bidest.	500,0 ml
Lösung C:	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0,5 g
	Aqua bidest.	500,0 ml

Lösung A, B und C sind 10-fach konzentriert. Im Autoclaven sterilisieren.
Kalt wie folgt zum Gebrauch zusammengeben:

Lösung A	80 ml
Lösung B	100 ml
Lösung C	100 ml
Steriles Aqua bidest.	720 ml
Antibiotika	5,0 ml

10. ZUSAMMENFASSUNG

Nomenklatur, statistische Daten, Pathologie, Ätiologie und klinisches Bild der hypernephroiden Carcinome werden kurz umrissen.

Eine Besonderheit dieses Tumors scheint die Spontanregression, besonders die Regression von Metastasen nach Entfernung des Primärtumors, zu sein.

Bei noch operablen Carcinomen gilt die radikale Nephrektomie als Therapie der Wahl. Eine radiologische oder cytostatische Therapie kann nur als Palliativ- oder Zusatztherapie angesehen werden.

Um bei fortgeschrittenen, aber noch operablen Carcinomen ein Kriterium für die Effektivität einer cytostatischen Nachbehandlung zu gewinnen, wurden vor Therapiebeginn Cytostatika in Zellkulturen getestet.

Diese Monolayerkulturen wurden aus dem Operationspräparat des jeweiligen Patienten hergestellt und nur kurzfristig gezüchtet, um eine Entdifferenzierung der Zellen zu vermeiden.

Die beim syrischen Hamster nachgewiesene hormonelle Beeinflußbarkeit hypernephroider Carcinome und auch günstige klinische Ergebnisse der Hormontherapie veranlaßten uns, auch Gestagene in diesem Krebs-Chemotherapie-Resistenztest zu prüfen.

Es wurden 9 Cytostatika verschiedener pharmakologischer Gruppen, darunter 2 gestagene Hormone, auf ihre Wirksamkeit gegenüber den Carcinomzellen in 42 Primärkulturen mit 504 Einzelauspflanzungen untersucht.

Dabei zeigte sich anhand morphologischer Kriterien, daß Proresid und Velbe in etwa 90 % der Kulturen cytotoxisch waren. In der Gruppe der Alkylantien schwankte die Wirksamkeitsquote zwischen 31 % (Endoxan) und 13 % (Thio-Tepa).

Die Hormone waren in unserem in vitro-Modell in 34 % (Gestonoroncapronat) bzw. in 11 % (Norgestrel) der Fälle wirksam.

Aufgrund dieser Untersuchungen kann keine Aussage über das prospektive Verhalten eines Carcinoms gegenüber einem Cytostaticum gemacht werden. Der Krebs-Chemotherapie-Resistenztest bietet lediglich einen Anhaltspunkt dafür, ob mit einer Ansprechbarkeit eines getesteten Tumors gegenüber dem zu verwendenden Therapeuticum zu rechnen ist.

Da bei allen uns derzeit zur Verfügung stehenden Cytostatika beträchtliche toxische Nebenwirkungen auftreten, sollten die mit nur relativ geringen Nebenwirkungen behafteten Gestagene in die Therapie fortgeschrittener

hypernephroider Carcinome mit einbezogen werden. Die bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse der Hormontherapie hypernephroider Carcinome sind bedeutend günstiger als die einer nichthormonellen cytostatischen Zusatztherapie.

11. SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

1. ADOLFSSON, G.: Regression of hypernephroma. Urol. Int. 21, (1966) 365-374.

2. ALGARD, F.T.: Hormone-induced tumours: I. Hamster flank-organ and kidney tumours in vitro. J. Natl. Cancer Inst. 25, (1960): 557-572.

3. ALKEN, C.E., ROUCAYROL, J.C., OBERHAUSEN, E., TAUPITZ, A. und UEBERBERG, H.: Zur Frage der Carcinomentstehung nach Pyelographie mit Thorotrast. Urol. Int. 10, (1960): 137-156.

4. ALTWEIN, J.E., ORESTANO, F. und SCHRÖDER, F.H.: Problematik der Zytostatika-Testung in vitro. Actuelle Urologie 3, (1972): 21-25.

5. AMBROSE, E.J.: Persönliche Mitteilungen.

6. BALOGH, F. und SZENDRÖI, Z.: Pathologie und Klinik der Nierengeschwülste. Verlag: Ungar. Akad. Wiss., Budapest 1960.

7. BARTLEY, O. and HULTQUIST, G.T.: Spontaneous regression of hypernephromas. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 27, (1950): 448-460.

8. BERDJIS, C.C.: Irradiation and kidney tumours: Histopathogenesis of kidney tumours in irradiated mice. Oncology 12, (1959): 193-202.

9. BLOOM, H. J. G.: Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metatatic renal cancer. Br. J. Cancer 25, (1971): 250-265.

10. BLOOM, H. J. G.: Treatment of renal cell carcinoma with steroid hormones: Observatious with transplanted tumours in the hamster and incurable cancer in man. In: Renal Neoplasia: 605-633. Little, Brown & Company, Boston (1967).

11. BLOOM, H. J. G., DUKES, C. E. and MITCHLEY, B. C. V.: Hormone-dependent tumours of the kidney: I. The oestrogen-induced renal tumour of the syrian hamster. Hormone treatment and possible relationship to carcinoma of the kidney in man. Br. J. Cancer 17, (1963): 611-645.

12. BLOOM, H. J. G. and WALLACE, D. M.: Hormones and the kidney, possible therapeutic role of testosterone in a patient with regression of metastasis from renal adenocarcinome. Br. Med. J. 2, (1964): 476-480.

13. BONTE, J.: Neue Fortschritte in der Medroxyprogesteronbehandlung und der mögliche Wirkungsmechanismus bei der Behandlung des uterinen Adenocarcinoms. Erstes Internationales Symposium über Medroxyprogesteronacetat in der Krebsbehandlung und in der Empfängnisverhütung. Brüssel, 22. November 1969.

14. BRACHETTI, A.K.J.: Proliferationskinetik von Tumorzellen und ihre Beeinflussung durch Cytostatika. Med. Diss. Homburg 1970.

15. BREGMAN, R.U. and BREGMAN, E.T.: Tissue culture of benign and malignant human genito-urinary tumours. J. Urol. 86, (1961): 642-649.

16. BRENNER, M.W., HOLSTI, L.R. and PERTTALA, Y.: The study by graphical analysis of the growth of human tumours and metastases of the lung. Br. J. Cancer 21, (1967): 1-13.

17. BROCK, N. und HOHORST, H.J.: Über die Aktivierung von Cyclophosphamid in vivo und in vitro. Arzneim. Forsch. 13, (1963): 1021-1031.

18. BURROWS, H. and HORNING, E.S.: Oestrogens and Neoplasia. Blackwell, Oxford (1952).

19. CHWALLA, R.: Fenomeni endocrini nell' ipernefroma del rene e loro significato. Urologia 20, (1953): 9-23.

20. CHWALLA, R.: Endokrine Erscheinungen beim Hypernephrom der Niere und ihre Bedeutung. Z. Urol. Nephrol. 45, (1952): 521-542.

21. CONLEY, C.L., KOWAL, J. and D'ANTONIO, J.: Polycythemia associated with renal tumours. Bull. Johns Hopkins Hosp. 101, (2) (1957): 63-73.

22. COUNCIL on DRUGS of AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION: Androgens and oestrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma. Retrospective study of 944 patients. J. Amer. Med. Assoc. 172, (1960): 1271-1283.

23. DRIVSHOLM, A.: Hypernephroma and polycythemia. Ugeskr. Laeg. 122, (1960): 185-188.

24. DULBECCO, R. and VOGT, M.: Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. J. Erep. Med. 99, (1954): 167-182.

25. EVERSON, T.C. and COLE, W.H.: Spontaneous regression of cancer: 11-87. W.B. Saunders & Co., Philadelphia (1966).

26. FLOCKS, R.H. and KADESKY, M.C.: Malignant neoplasms of the kidney: An analysis of 353 patients followed five years or more. J. Urol. 79, (1958): 196-201.

27. FRIEDKIN, M., CRAWFORD, E., HUMPHREYS, S.R. and SOLDIN, A.: The association of increased dihydrofolate reductase with amethopterin resistance in mouse leucemia. Cancer Res. 22, (1962): 600-606.

28. GRAWITZ, P.: Die sogenannten Lipome der Niere. Virchow. Arch. Pathol. Anat. 93, (1883): 39-42.

29. GRAWITZ, P.: Die sogenannten Lipome der Niere. Arch. Pathol. 33, (1942): 879-884.

30. GROSS, R.: Entwicklung und Probleme der cytostatischen Chemotherapie. Internist, 1. Zusatzheft: (1971): 109-119.

31. HARTIG, W. und NEIDECK, J.: Beitrag zur Frage der Thorotrastschädigung nach retrograder Pyelographie. Z. Urol. Nephrol. 56, (1963): 249-268.

32. HECKMANN, U.: Zur Wirkung des Norhydroxyprogesteroncapronat auf das Adenocarcinoma corpus uteri in der Gewebekultur. Dtsch. Med. Wochenschr. 52, (1965): 2328-2330.

33. HECKMANN, U.: Neue Methoden der Resistenzprüfung mit Cytostatika an Primärkulturen benigner und maligner Gewebe des weiblichen Genitales. Med. Habil.-Schrift, Homburg (1966).

34. HEWITT, C.E.: Renal carcinoma: A clinical challenge. In: Renal Neoplasia: 3-12. Little Brown & Co., Boston (1967).

35. HORNING, E.S. and WHITTICK, J.W.: Histogenisis of stilbestrol induced renal tumours in male golden hamster. Br. J. Cancer 8, (1954): 451-457.

36. HUBMANN, R. und HÖER, P.W.: Nierenbeckencarcinome nach Pyelographie mit Thorotrast. Urologe 3, (1964): 227-237.

37. JENKIN, R.D.T.: Androgens in metastatic renal adenocarcinoma. Br. Med. J. 1, (1967): 361.

38. JENNKINS, G.D.: Final report: Regression of pulmonary metastasis following nephrectomy for hypernephroma: Thirteen year follow-up. J. Urol. 94, (1965): 99-100.

39. JONES, G.W.: Primary and metastatic epithelial tumours of the human kidney and bladder in tissue culture. Cancer 20, (1967): 1893-1898.

40. KELLY, R.M. and BAKER, W.H.: Progestional agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N. Engl. M. Med. 264, (1961): 216-222.

41. KERR, W.K., BARKIN, M., TODD, J.A.D. and MENCZYK, Z.: Hypernephroma associated with elevated levels of bladder carcinogens in the urine: Case report. Br. J. Urol. 35, (1963): 263-266.

42. KETTLER, L.H.: Lehrbuch der speziellen Pathologie. VEB Gustav Fischer Verlag: 479-480. Jena (1970).

43. KIRKMAN, H.: Steroid tumorigenesis. Cancer 10, (1957): 757-764.

44. KIRKMAN, H.: Estrogen-induced tumours of the kidney-III. Growth characteristics in the syrian hamster. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1, (1959): 1-57.

45. KIRKMAN, H. and ROBBINS, M.: Estrogen-induced tumours of the kidney-V. Histology and histogenisis of the syrian hamster. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1, (1959): 93-139.

46. KLIMPEL, K.: Betrachtungen und Beobachtungen zur hormonalen Aktivität von Grawitzschen Nierentumoren. Z. Urol. Nephrol. 52, (1959): 713-734.

47. KÖNIG, K.: Persönliche Mitteilungen.

48. KOLESKY, S. and GUSTAFSON, G.E.: Whole-body irradiation as a carcinogenic agent. Cancer Res. 15, (1955): 100 - 104.

49. KORFSMEIER, K.H.: Wirkung von 5-Fluorouracil auf den Proteinstoffwechsel von Tumor und gesundem Gewebe in der Kultur. Z. Krebsforsch. 74, (1970): 20-27.

50. KREUZER, G.: Genese, Klinik und Therapie der Chorionepitheliome, Beobachtungen in 8 Fällen. Med. Klin. 65, (1970): 203-212.

51. LAJOS, L., SZEKELY, J., MAJOR, A., BALOGH, S.; und BÜCS, G.: Die Bedeutung der Chemotherapeutika in der Behandlung der malignen Trophoblasttumoren. Z. Geburtshilfe Gynaekol. 171, (1969): 339-345.

52. LARGIADER, F.: Morphologie, Histogenese und Klassifikation der Nierentumoren. Urol. Int. 6, (1955): 273-304.

53. LETTRÉ, H.: Zellstudien mit Vinca-Alkaloiden in vivo und in vitro. Int. Symp. ü. d. Anwendung d. Vinca-Alkaloide "Velbe" und "Vincristen", 137-140., Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1969).

54. LIMBURG, H. und KRAHE, M.: Die Züchtung von menschlichem Krebsgewebe in der Gewebekultur und seine Sensibilitätstestung gegen neuere Zytostatika. Dtsch. Med. Wochenschr. 89, (1964): 1938-1943.

55. MATTHEWS, V.S., KIRKMAN, H. and BACON, R.L.: Kidney damage in the golden hamster following chronic administration of diethylstilbestrol and sesame oil. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, (1947): 195-196.

56. MELANDER, O., NOTTER, G. und von SCHREEB, T.: Hormonbehandling av metastaserande renal Kancer. Nord. Med. 78, (1967): 1309.

57. MILLER, H.C., WOODRUFF, M.W. and GAMBACORTA, J.P.: Spontaneous regression of pulmonary metastases from hypernephroma. Ann. Surg. 156, (1962): 852-856.

58. MOREL, J.D.: Die Fälle mit hypernephroidem Nierencarcinom der Urologischen Universitätsklinik, Zürich, von 1954-1966. Med. Diss. Zürich (1966).

59. MOSTOFI, F.K.: Pathology and spread of renal cell carcinoma. In: Renal Neoplasia: 41-85. Little, Brown & Co., Boston (1967).

60. MYERS, W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease. Arch. Surg. 80, (1960): 308-318.

61. NOURSE, M.H. and YURDIN, D.H.: Renal cell carcinoma in children. J. Urol. 82, (1959):21-25.

62. OBERLING, C., RIVIERE, M.R. et HAGUENAU, F.: Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their rénal origin. Nature 186, (1960): 402-403.

63. OCHSNER, M.G.: Renal cell carcinoma: Five year follow-up study of 70 cases. J. Urol. 93, (1965):361-363.

64. PAINE, C.H., WRIGHT, F.W. and ELLIS, F.: The use of progestogen in the treatment of metastatic carcinoma of the kidney and uterine body. Br. J. Cancer 24, (1970): 277-282.

65. PAVONE-MACALUSO, M.: Etiology of Kidney Tumours. In: Renal Neoplasia: 247-300. Little, Brown & Co., Boston (1967).

66. PETIT, J.: Cancer du rein sur rein en fer à cheval. Bull. Med. Chir. Paris 52, (1962): 277-281.

67. PETKOVIC, S.D.: An anatomical classification of renal tumours in adults as a basis for prognosis. J. Urol. 81, (1959): 618-623.

68. PLIMPTON, C.H. and GELLHORN, A.: Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction. Am. J. Med. 21, (1956): 750-759.

69. PUIGVERT, A.: Polykystose renal et cancer bilatéral. J. Urol. Med. Chir. 64, (1958): 30-36.

70. QUERNEAU, J.: Tumeur sur rein en fer à cheval: Héminéphrectomie. J. Urol. Med. Chir. 59, (1953): 87-90.

71. RICHES, E.W.: Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. J. Urol. 79, (1958): 190-195.

72. RICHES, E.W.: Tumours of the kidney and ureter. In: Handbuch der Urologie XI/I: 62-64. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, New York (1965).

73. RICHES, E.W.: Radiotherapy in renal new growth. J. Fac. Radiol. 8, (1956): 19-27.

74. RICHES, E.W., GRIFFITHS, I.H. and THACKRAY, A.C.: New growth of the kidney and ureter. Brit. J. Urol. 23, (1951): 297-356.

75. RICHTER, K.M. and AKIN, R.H.: The cultivation of renal genitourinary tract tumours. Transactions of South Central Section of the American Urological Association, 1957, 67 ff.

76. RIEDEL, B., HABERMEHL, K.O., DIFFENTHAL, W. und BAUMGÄRTEL, H.: Züchtung von menschlichen Harnblasencarcinomzellen. Urologe 8, (1969): 70-72.

77. RIVERA, E.M., ELIAS, J.J., BERN, H.A., NAPALKOV, N.P. and PITELKA, D.R.: Toxic effects of steroid hormones on organ cultures of mouse mammary tumours with a comment on the occurrence of viral inclusion bodies. J. Natl. Cancer Inst. 31, (1963): 671-687.

78. ROBSON, C.J.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J. Urol. 89, (1963): 37-42.

79. ROBSON, C.J., CHURCHILL, B.M. and ANDERSON, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J. Urol. 101, (1969):297-301.

80. ROTHAUGE, C.F.: Cytostatika bei Nieren-, Blasen- und Hodentumoren. Urologe 1, (1962): 117-120.

81. ROYCE, R. and TORMEY, A.: Malignant tumours of the renal parenchyma in adults. J. Urol. 74, (1955): 23-35.

82. SAMELLAS, W. and MARKS, A.R.: Apparent spontaneous regression of pulmonary metastases following nephrectomy for adenocarcinoma of the kidney. J. Urol. 85, (1961): 494-496.

83. SAMUELS, M.L., SULLIVAN, P. and HOWE, C.D.: Medroxyprogesterone acetate in the treatment of renal cell carcinoma (hypernephroma). Cancer 22, (1968): 525-532.

84. SCHMÄHL, D.: Nebenwirkungen cytostatischer Therapie unter besonderer Berücksichtigung potentieller carcinogener Wirkungen. Internist, 1. Zusatzheft 1971: 115-119.

85. SCHMITZ, W.: Zur Klinik und Therapie der Nierengeschwülste. Urologe 6, (1967): 139-145.

86. SHORE, B., GILBERT, J. W., McBRIDE, R.A. and BRENDLER, H.: Tissue culture of human renal cell carcinoma: Effect of serum on monolayer growth. J. Urol. 103, (1970): 554-563.

87. SMITH, D.R.: Allgemeine Urologie, 209-217. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, (1968).

88. SORRENTINO, M. and SORRENTINO, F.: Rapports entre tumeurs rénales et glands endocrines. Gaz. Méd. Fr. 70, (1963): 1191-1195.

89. STOERK, O.: Zur Histogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste. Beitr. Pathol. 43, (1908): 393-437.

90. STONE, D.: Selection of Hela cells sublines resistant to steroids from a Hela cell strain sensitive to the growth inhibitory influences of desoxycorticosterone, progesterone and testosterone. Endocrinology 71, (1962): 233-237.

91. TALLEY, R.W., MOORHEAD, E.L., TUCKER, W.G., SAN DIEGO, E.L. and BRENNAN, M.J.: Treatment of metastatic hypernephroma. J. Amer. Med. Assoc. 207, (1969): 322-328.

92. TAYLOR, J.A.: Extensive metastasizing hypernephroma associated with massive bilateral adenoma of the adrenal. J. Urol. 59, (1948): 557-563.

93. THACKRAY, A.C.: The Pathology and Spread of Renal Adenocarcinoma. In: Riches, E.W.: Tumours of the kidney and ureter: 73 ff. Williams & Wilkins, Baltimore (1964).

94. TRANEKJER, A.S.: Untersuchungen zur Proliferationskinetik menschlicher Tumorzellen in vitro. Med. Habil.-Schrift, Homburg (1970).

95. VAHLENSIECK, W.: Zytostatika in der Urologie. 24. Tagung der Dtsch. Ges. für Urologie, Hannover, 14.9.1972.

96. WAGLE, D.G. and MURPHY, G.P.: Hormonal therapy in advanced renal cell carcinoma. Cancer 28, (1971): 318-321.

97. WAGNER, E.K., ROIZMAN, B.: Effect of the vinca alkaloids on RNA-synthesis in human cells in vitro. Science 162, (1968): 569-570.

98. WEBER, H.F.J.: Das Hypernephrom. Z. Urol. Nephrol. 55, (1962): 631-638.

99. WHEELER, G. and ALEXANDER, J.A.: Effects of nitrogen mustard and cyclophosphamide upon the synthesis of DNA in vivo and in cell-free preparations. Cancer Res. 29, (1969): 98-109.

100. WHITMORE, W.F. and KRAUSE, C.: Survival following nephrectomy for renal cell cancer. In: Renal Neoplasia: 447-454. Little, Brown & Co., Boston (1967).

101. WITTE, S. und RIEGG, H.: Klinische Beobachtungen bei der Behandlung maligner Erkrankungen mit Tris-äthylen-iminobenzochinon (Trenimon). Med. Welt 47, (1964): 2545-2550.

102. WOODRUFF, M.W., WAGLE, D.G., GAILANI, S. and JONES, R., jr.: The current status of chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. J. Urol. 97, (1967): 611-618.

103. ZAK, F.G.: Self-healing hypernephromas. J.M. Sinai Hosp. 24, (1957): 1352-1356.

104. ZOLLINGER, H.U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr-Uehlinger, Spezielle pathologische Anatomie, Band III: 659-715, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1966).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. C.E. ALKEN, Direktor der Urologischen Universitätsklinik Homburg, und Herrn Professor Dr. med. H. LIMBURG, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg, recht herzlich dafür danken, daß ich die Arbeit in den beiden Kliniken durchführen konnte.

Bei Herrn Professor Dr. med. K. KÖNIG bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des Themas und für die verständnisvolle Einführung in das Arbeitsgebiet.

Herrn Professor Dr. med. A.S. TRANEKJER, Herrn Dr. med. A. BRACHETTI, sowie den Mitarbeitern des Gewebezuchtlaboratoriums der Universitäts-Frauenklinik bin ich für ihre stets großzügige Unterstützung sehr verbunden.

LEBENSLAUF

Am 20. Mai 1947 wurde ich, Manfred Schömer, als Sohn des beruflosen (100% kriegsversehrt) Manfred Jakob, Ludwig Schömer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schmitt, in Neuweiler/Saar geboren.

Im Herbst 1953 trat ich in die Volksschule in Sulzbach/Saar ein. Von Ostern 1957 bis Herbst 1957 besuchte ich das Staatliche Realgymnasium Sulzbach und wechselte dann auf das Staatliche Realgymnasium St. Ingbert über. Dort legte ich im März 1966 die Reifeprüfung ab.

Nach einem 6-monatigen Maschinenbaupraktikum bei der Firma HADIR in St. Ingbert begann ich im Wintersemester 1966/67 an der Technischen Hochschule Darmstadt Elektrotechnik zu studieren.

Zum Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich für das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, an der ich auch im Juli 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Im Oktober 1970 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und gedenke zum Herbsttermin 1973 mein Staatsexamen abzulegen.